

UNIVERSITÉ SCIENTIFIQUE ET MÉDICALE
DE GRENOBLE
FACULTÉ DE MÉDECINE

DOMAINE DE LA MERCI
LA TRONCHE

ANNÉE 1972

N° D'ORDRE :

68

LA MUCOLIPIDOSE TYPE II
(A propos de deux observations)

THESE

présentée

à l'Université Scientifique et Médicale de GRENOBLE
pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE
DIPLOME D'ETAT

par

Monsieur Alain JOANNARD
Interne des Hôpitaux
né à Lyon (69)
le 27 Février 1942

Soutenue publiquement le 20 Octobre 1972
devant la commission d'Examen

MM. les Professeurs

J. ROGET

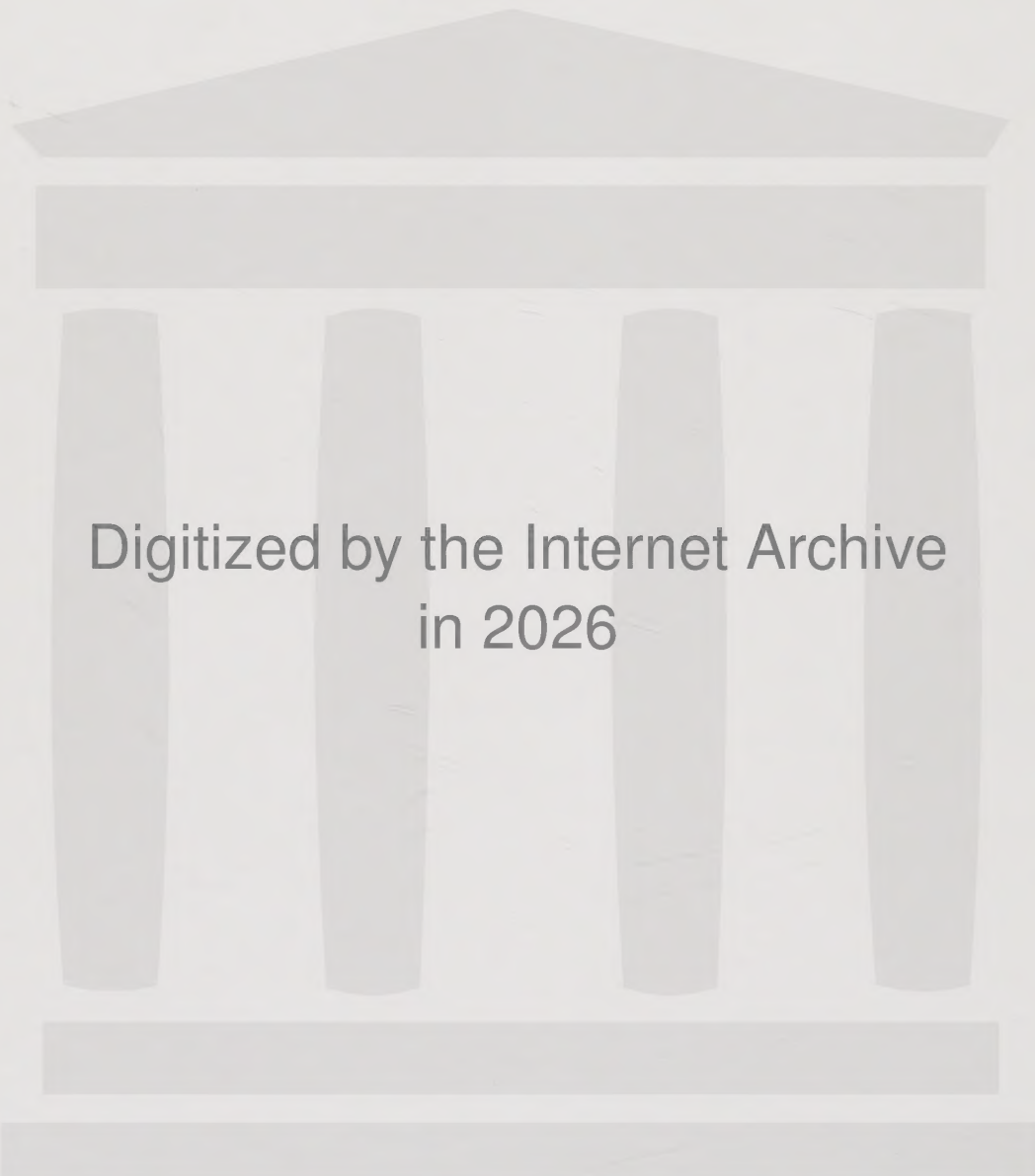
Président

C. MOURIQUAND

P. COUDERC

A. BEAUDOING

M. COLOMB



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533909_0026

UNIVERSITÉ SCIENTIFIQUE ET MÉDICALE
DE GRENOBLE
FACULTÉ DE MÉDECINE

DOMAINE DE LA MERCI
LA TRONCHE

ANNÉE 1972

N° D'ORDRE :

LA MUCOLIPIDOSE TYPE II
(A propos de deux observations)

THESE

présentée

à l'Université Scientifique et Médicale de GRENOBLE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

par

Monsieur Alain JOANNARD

Interne des Hôpitaux

né à Lyon (69)

le 27 Février 1942

Soutenue publiquement le 20 Octobre 1972
devant la commission d'Examen

MM. les Professeurs

J. ROGET

Président

C. MOURIQUAND

P. COUDERC

A. BEAUDOING

M. COLOMB

A la mémoire de mon père,

dont j'aurais aimé qu'il connaisse le début et
l'aboutissement de mes études. Il reste pour moi un modèle
de droiture, de patience et de courage.

A Claudette, ma femme,

elle est ma raison d'être et mon soutien. Je
lui voue toute ma tendresse.

A Nathalie et Jean Pascal,

avec tous les espoirs que je mets en eux.

A ma grand mère,

dont j'aime la sagesse et la clairvoyance.

A ma mère et mes beaux parents,

que je confonds dans le même amour filial. J'ad-
mire leur dévouement et leur respect du prochain. Leur aide
morale et matérielle au cours de ces longues années d'étude
a été pour moi inestimable.

A mes frères et à mes soeurs,

qui font l'harmonie d'une famille unie.

A mon parrain

A tous mes parents

Avec toute mon affection

A NOS MAITRES ET JUGES DE CETTE THESE

Avec notre hommage reconnaissant

A NOTRE PRESIDENT

Monsieur le Professeur ROGET
Doyen honoraire
Professeur de Clinique de Pédiatrie et
de Puériculture

Il nous a conquis d'une façon toute particulière par la spontanéité de son accueil, l'ambiance de détente et de confiance qu'il sait faire régner autour de lui ont rendu très fructueux nos semestres d'internat auprès des "Enfants Malades".

A Monsieur le Professeur C. MOURIQUAND

Professeur d'Histologie, d'Embryologie et de Cytogénétique à la
Faculté.

Nous sommes heureux de le compter parmi nos juges.
Il nous a accueilli avec bienveillance dans son Laboratoire et nous
avons apprécié son honnêteté intellectuelle et son esprit ouvert à
toutes les innovations.

A Monsieur le Professeur P. COUDERC

Professeur d'Anatomie Pathologique

qui a bien voulu nous guider avec patience au cours de
nombreuses heures de travail commun.

L'étendue de ses connaissances et son refus de l'inter-
prétation qui cèderait à la facilité ont été pour nous le meilleur des
stimulants.

A Monsieur le Professeur A. BEAUDOING

Professeur de Pédiatrie à la Faculté

dont le souci scrupuleux de la précision qui parfois
nous met en défaut, allié à un sens clinique qui défie toutes les
embûches, nous ont le plus marqué dans notre formation pédiatrique.

A Monsieur le Professeur M. COLOME

Maître de Conférence Agrégé

Nous avons eu à plusieurs reprises l'occasion
d'apprécier sa prudence de biologiste livrant un résultat aux
cliniciens.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

DE LYON A L'EXTERNAT

Professeur R. CREYSSEL
Professeur P. WERTHEIMER
Professeur R. PEYCELON
Professeur P. MAGNIN
Professeur P. F. GIRARD
Professeur F. LARBRE
Professeur M. BETHENOD

DE GRENOBLE A L'INTERNAT

Professeur J. ROGET
Professeur J. PERRET
Professeur A. BEAUDOING

A NOS CONFERENCIERS D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

Les Docteurs J.P. REVILLARD, P. MOURET, R. TETE,
V. BANSILLON, G. SPAY, M. GIGNOUX, M. MICHEL

A TOUS MES AMIS

A CEUX DE L'INTERNAT

AUX ASSISTANTS DES SERVICES DE PEDIATRIE

AU PERSONNEL INFIRMIER ET AUX SECRETAIRES

Nous remercions

Le Docteur MAROTEAUX qui nous a fait profiter de
son immense expérience pour l'étude de nos malades.

Le Docteur Van HOOFF dont nous avons apprécié les
réponses attentives à toutes nos demandes.

Nous n'avons jamais sollicité en vain

Le Professeur Agrégé JALBERT

Le Professeur Agrégé COULOMB

Madame le Docteur C. BACHELOT

dont les conseils nous ont été précieux, nous leur
en sommes reconnaissant.

I N T R O D U C T I O N

Deux enfants d'une même fratrie ont été hospitalisés à la Clinique Médicale Infantile de Grenoble à plusieurs années d'intervalle. Les données recueillies, à priori différentes pour chacun, présentent plusieurs points communs. Dès la naissance il existe une dysmorphie cranio-faciale accompagnée de signes radiographiques de chondrodystrophie, l'anatomie pathologique confirmant la maladie de surcharge.

L'observation prolongée de l'un des enfants a permis d'assister à la constitution d'un syndrome associant une encéphalopathie progressive, une hypotrophie staturo-pondérale qui s'accuse vers l'âge de neuf mois et dont l'aboutissant est un nanisme sévère. A la dysmorphie faciale s'ajoutent progressivement des bloquages articulaires, des lésions cornéennes ; les modifications squelettiques évoluent rapidement. Cet enfant paraît présenter une maladie de Hürler mais deux éléments sont discordants : l'intensité des anomalies retrouvées en bas âge et l'élimination à un taux normal des mucopolysaccharides urinaires.

Cette dernière observation a pu bénéficier des moyens d'investigation actuellement mis en oeuvre pour l'étude et le démembrement des syndromes dits Pseudo-Hürler :

- analyse morphologique aidée des techniques histochimiques,
- étude ultrastructurale,
- analyse biochimique se proposant de mettre en évidence la nature du ou des produit (s) de surcharge,
- méthodes enzymologiques approchant de très près les mécanismes pathogéniques par les précisions qu'elle apportent sur les bloquages existant dans les chaînes métaboliques,
- les cultures de fibroblastes permettant de recueillir les données morphologiques et d'envisager des recherches biochimiques "in vitro".

Ainsi LEROY et de MARS par cette technique ont, à propos de deux observations de Pseudo-Hürler, déterminé un cadre pathologique nouveau qu'ils dénomment "Inclusion-Cell disease" ou "I-Cell disease".

Vingt et une observations, dont deux personnelles, constituent les bases de ce travail ; elles permettent de brosser le tableau d'une thésaurismose qui paraît se situer dans un groupe de maladies à surcharge mixte : mucopolysaccharides et glycolipides. Nous envisagerons, après avoir brièvement rappelé l'évolution des idées ayant conduit à la notion de "mucolipidose", l'étude de la mucolipidose de type II selon le plan suivant :

- Chapitre I : Observations personnelles et de la littérature
- Chapitre II : Analyse séméiologique de la mucolipidose
type II
- Chapitre III: La place du type II dans le cadre des
mucolipidoses.

HISTORIQUE

Depuis la description par HUNTER (65), puis par HURLER (66) des syndromes auxquels sont attachés leurs noms, l'individualisation des chondrodystrophies génotypiques a reposé longtemps sur des données cliniques et radiologiques.

La recherche d'un trouble métabolique conduit MATALON à mettre en évidence une anomalie de l'élimination urinaire des mucopolysaccharides. Par la suite, Mc KUSICK et Coll. (95) et MAROTEAUX et LAMY (99) établissent une classification en six types aujourd'hui classique, joignant l'argument biochimique aux tableaux clinico-radiologiques.

Les études ultérieures à visée essentiellement pathogénique ont permis chemin faisant d'isoler plusieurs entités qui ne trouvaient pas leur place dans le cadre des mucopolysaccharidoses typiques. Ces affections qui comprenaient des signes de mucopolysaccharidoses et empruntaient par ailleurs une part de leur symptomatologie aux neurolipidoses, ont été décrites sous des appellations variées : pseudo-Hürler, neurolipidose avec surcharge viscérale, Hürler variant, etc.

A partir d'études ultrastructurales du parenchyme hépatique, HERS et Van HOOFF (167) pensent pouvoir rattacher ces maladies de surcharge au cadre des maladies lysosomiales. L'analyse systématique des activités hydrolasiques tissulaires permet à ces auteurs de proposer une nouvelle classification des mucopolysaccharidoses en se référant à l'anomalie enzymatique dominante (cf tableau).

HISTORIQUE

Depuis la description par HUNTER (65), puis par HUNTER (66) des syndromes auxquels sont attachés leurs noms, l'individualisation des chondrocytrophies génotypiques a reposé longtemps sur des données cliniques et radiologiques.

La recherche d'un trouble métabolique conduit MATALON à mettre en évidence une anomalie de l'élimination urinaire des mucopolysaccharides. Par la suite, Mc KUSICK et Coll. (92) et MAROTEAUX et LAMY (93) établissent une classification en six types aujourd'hui classique, joignant l'argument biochimique aux tableaux clinico-radiologiques.

Les études ultérieures à visée essentiellement pathogénique ont permis chemin faisant d'isoler plusieurs entités qui ne trouvaient pas leur place dans le cadre des mucopolysaccharidoses typiques. Ces affections qui comprennent des signes de mucopolysaccharidoses et empruntent par ailleurs une part de leur symptomatologie aux neurolipidoses, ont été décrites sous des appellations variées : pseudo-Hürler, neurolipidose avec surcharge viscérale, Hürler variant, etc.

A partir d'études ultrastructurales du parenchyme hépatique, HERS et Van HOOF (167) pensent pouvoir rattacher ces maladies de surcharge au cadre des maladies lysosomiales. L'analyse systématique des activités hydrolasiques tissulaires permet à ces auteurs de proposer une nouvelle classification des mucopolysaccharidoses en se référant à l'anomalie enzymatique dominante (cf tableau).

DESIGNATION	ANOMALIE ENZYMATIQUE	MALADIE	FIBROBLASTES
F	α Fucosidase = 0	Fucosidose	Normaux
M	α Mannosidase = 0	Mannosidose	Non étudiés
G a 1	β Galactosidase = 0	Gangliosidose généralisée GM 1	Spumeux
G a 1 : -	β Galactosidase (25 %) 	Hürler-Hunter	Métachromasie
		Mucopolipidose type II	"I-Cells"
G a 1 : +	β Galactosidase 	Mucopolipidose type I	"I-Cells"

Les cultures de fibroblastes pratiquées depuis DANES et BEARN (27) (28) (29) (30) permettent, outre l'étude morphologique, une analyse dynamique du métabolisme cellulaire. Tous les paramètres biochimiques de l'affection y sont mis en évidence car les anomalies persistent en culture. Cette technique présente un intérêt génétique certain et permet d'expérimenter les substances susceptibles de modifier ou de corriger le trouble métabolique.

Ainsi, LEROY et de MARS (85) par l'étude de fibroblastes de patient présentant un syndrome hürlerien reconnaissent un aspect différent de celui rencontré dans les mucopolysaccharidoses typiques. Ils appellent "I-Cells" ces fibroblastes dont le cytoplasme est tout entier occupé par des "inclusions" particulières, non métachromatiques. L'"I-Cells disease" est ensuite reconnue par plusieurs auteurs à propos de quelques observations de pseudo-Hürler.

Tous les syndromes que l'on ne peut ranger dans les mucopolysaccharidoses ni dans les sphingolipidoses mais qui participent par leur symptomatologie et leur surcharge tissulaire de ces deux groupes nosologiques, ont été réunis dans un cadre nouveau que SPRANGER (155) propose de dénommer Mucolipidoses. Les faits observés sont souvent disparates mais le schéma est commode en attendant que soit élucidé le mécanisme de l'affection.

CHAPITRE I

E T U D E D E S O B S E R V A T I O N S -----

Deux observations de mucopolipidose type II ont été observées dans le service du Professeur ROGET et du Professeur BEAUDOING. Elles concernent un garçon et une fille d'une même fratrie. Les conditions d'observation et la durée d'évolution ont été très différentes.

La plus récente observation (obs. n° I) a bénéficié d'investigations précises et suffisantes pour étayer le diagnostic : les données cliniques et hématologiques orientent vers une maladie de surcharge type mucopolysaccharidose. Les cultures de fibroblastes ont été réalisées par le laboratoire du Docteur MAROTEAUX, les dosages enzymatiques et la détermination du taux des mucopolysaccharides tissulaires par le Docteur Van HOOFF, au Laboratoire de Chimie Physiologique de Louvain (Professeur HERS).

Le plus ancien des deux dossiers (obs. n° II) est certes incomplet au regard des critères actuellement nécessaires au diagnostic. Il n'a pas été réalisé dans ce cas de cultures de fibroblastes, ni de détermination des activités hydrolasiques tissulaires. Toutefois les particularités cliniques et radiologiques, l'affirmation par l'histologie d'une maladie de surcharge et les données génétiques s'accordent pour le faire inclure dans le cadre pathologique étudié.

De la littérature, 19 observations ont été retenues. Les éléments fournis par les divers auteurs sont également fort inégaux. Les deux séries de LEROY et Coll., de SPRANGER et Coll. sont en outre présentées sous formes synthétiques et l'individualisation des faits rendue délicate. Les faits importants de chaque dossier sont soulignés dans chacun des résumés d'observation.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBSERVATION N° I

L'enfant M.. Gérard naît le 29 décembre 1965 ; il est le cinquième enfant d'une fratrie composée de deux enfants vivants en bonne santé et de deux enfants décédés dans la période néonatale : le premier, à la naissance, après un accouchement dystocique, la seconde, à 18 jours de vie (obs. n° II). Les parents, d'origine italienne, sont normaux, non consanguins.

La grossesse et l'accouchement se sont déroulés sans incident (P. N. : 3 kg) ainsi que les premiers jours de vie.

A l'âge de un mois (30.01.1966), l'enfant est hospitalisé à la Clinique Médicale Infantile (Professeur ROGET) pour un premier épisode de bronchopneumopathie aiguë dyspnéisante, dont l'évolution sous traitement est favorable. La mise en évidence de lymphocytes vacuolés fait évoquer, dès cet âge, le diagnostic de maladie de Hürler. L'évolution régulièrement progressive a pu être observée du fait de séjours en pouponnières alternant avec plusieurs hospitalisation pour des infections respiratoires de gravité variable. L'enfant n'a jamais été replacé en milieu familial et à 3 ans 9 mois le décès survient dans un tableau de détresse cardio-respiratoire d'installation brutale, non contrôlée par le traitement.

CONSTATATIONS CLINIQUES

Il est possible de mettre en évidence trois groupes de signes :

- un retard staturo-pondéral, dont le terme est un nanisme sévère,
- un syndrome dysmorphique évoquant le gargoylisme,
- une encéphalopathie progressive.

Développement staturo-pondéral

Depuis la naissance jusqu'à l'âge de 9 mois, la croissance reste près de la limite inférieure de la normale.

AGE	1 mois	9 mois	31 mois
Taille (cm)	52 (- 1 ds)	67 (- 2 ds)	70
Poids (kg)	3,2 (- 2 ds)	7,2 (- 2 ds)	7
P.C. (cm)	34 (- 3 ds)	42 (- 3 ds)	45
P.Th. (cm)	33 (-1 ds)	41 (- 2 ds)	

Les normes comparatives sont celles fournies par le CECDE Paris (Docteur SEMPE - Docteur PEDRON) et les écarts exprimés en déviation standard (ds).

Après l'âge de 9 mois, la taille n'augmente pratiquement pas, atteignant au maximum 70 cm ; cette évaluation est rendue difficile du fait des déformations des membres mais le nanisme n'en reste pas moins certain et sévère. Le poids reste également stationnaire à 7 kg. Le périmètre crânien ne dépasse pas 45 cm. Sur la courbe de croissance, une cassure est bien visible vers 9 mois.

Le syndrome dysmorphique (Planche n° 1)

Il est caractérisé par la précocité d'apparition, la ressemblance avec le gargoylisme et une accentuation régulière. Dès l'âge de 1 mois existent plusieurs hernies (inguinale et ombilicale) accompagnées d'un important diastasis des muscles droits de l'abdomen. La microcéphalie est franche si l'on rapporte le périmètre crânien aux autres mensurations. La macroglossie, les anomalies des pavillons auriculaires, grossièrement ourlés, la microrétrognathie modérée sont les seuls éléments morphologiques qui retiennent en outre l'attention.

Les anomalies crânio-faciales

Elles consistent en une microcéphalie avec turricéphalie franche à 9 mois. Le diamètre antéro-postérieur du crâne est diminué, le bipariétal élargi et les régions temporales plutôt saillantes. La suture sagittale est un peu trop marquée par une crête longitudinale palpable. Le front est bas avec une dépression susorbitaire, l'ensellure nasale est effacée et l'extrémité du nez est bien arrondie épatée. Les fentes palpébrales ont une orientation plutôt mongoloïde. L'écart intercaronculaire à 2,2 cm est diminué ; il existe un épicanthus prédominant à droite. La bouche entrouverte laisse apparaître une langue épaisse, élargie, à sillons profonds et papilles hypertrophiées. Le palais est plat, peu profond, mal développé. Les gencives hypertrophiées ne présentent d'éruption dentaire que tardivement (18 mois) ; les dents sont dysplasiques, jaunâtres et comme enfouies dans les bourrelets gingivaux. Enfin les oreilles basses implantées à grand axe oblique sont grossièrement ourlées montrant un développement exagéré du lobule et du rebord supérieur de l'hélix. Au total, le visage n'est pas franchement laid mais les traits paraissent alourdis et cette impression est encore renforcée par le peu de mobilité du visage et l'infiltration particulière du plan cutané.

Les modifications de la peau

Elles sont précocément signalées et remarquables. Dès l'âge de 9 mois, la peau des joues et des fosses temporales paraît tendue, elle a perdu sa souplesse, sa consistance est "sclérodermiforme". D'aspect cirieux, elle donne au toucher une impression de froideur, de dureté. Cet aspect est également noté aux paupières qui paraissent oedématisées et aux oreilles. Sur le reste du corps, la face dorsale des mains et les membres inférieurs paraissent les plus modifiés. Ces modifications de la peau sont atténuées avec l'âge, sauf au visage. Il faut souligner enfin la fréquence des infections cutanées de gravité variable malgré des soins attentifs.

PLANCHE N° 1



Photo n° 1 - Obs. n° I - 2 ans

Dysmorphie faciale avec traits lourds,
grosse langue, narines anteversées,
cheveux rares et clairs

Photo n° 2 - Obs. n° I - 2 ans

- Oreilles mal ourlées,
microrétrognathie
- Gibbosité lombaire haute
- Abdomen volumineux



Quant aux phanères les cheveux sont blonds, secs, raides, clairsemés ; il n'y a pas de dysplasie unguéale.

Le cou est très court ; le tronc présente une déformation thoracique avec protusion sternale, dépression sous-mammaire et rétrécissement transversal. Dès l'âge de 11 mois, est notée une cyphose dorso-lombaire dont l'aggravation est ensuite régulière. En fin d'évolution une scoliose dorso-lombaire vient ajouter à cette gibbosité. Le volume de l'abdomen, déjà anormal du fait des nombreuses hernies extériorisées, devient très important ; les muscles pariétaux hypotoniques s'atrophient à l'extrême laissant percevoir de nombreux fécalomes.

Les modifications des membres

Elles sont multiples et évolutives. Les masses musculaires sont le siège d'une atrophie régulière particulièrement nette au niveau des biceps réduits à une corde, au niveau également des ceintures scapulaires et fessières, le degré d'atrophie est extrême à 2 ans.

Un enregistrement électromyographique, réalisé à 30 mois, est considéré comme normal aux muscles adducteurs cruraux et muscle de la loge antéro-externe de la jambe.

Aux anomalies articulaires congénitales, luxation des deux hanches et pieds talus valgus bilatéraux, vient s'ajouter une ankylose précoce et progressive des articulations. L'atteinte est notée pour la première fois, aux genoux, à 9 mois puis gagne tous les territoires progressivement. A l'âge de 2 ans, tous sont affectés et les bloquages sont réalisés en flexion : les membres inférieurs sont rétractés avec cuisse en abduction et flexion, genoux fléchis ; aux membres supérieurs, la mobilité du coude est la première et reste toujours la plus affectée, l'atteinte scapulaire est tardive. A 1 an est réalisée une rétraction des fléchisseurs des doigts avec déformation des doigts en griffe irréductible. La kinésithérapie est inefficace et certainement douloureuse à en juger par les cris de l'enfant à la simple vue de son masseur.

Altération du développement psychomoteur

Elle est secondaire. Le développement paraît normal jusqu'à l'âge de 6 mois environ puis la dégradation est régulière. L'enfant n'a jamais acquis la station assise, demeurant confiné à l'état grabataire.

A 23 mois, Gérard joue, gazouille, est calme ; son univers est limité (niveau postural : 4 mois 1/2) et les progrès nuls. La coordination oculo-motrice, le langage correspondent à un niveau de 7 mois ; il est incapable de prendre autre chose qu'une alimentation semi-liquide. Au total, les performances sont assez hétérogènes mais le niveau le plus optimiste se situe à 30, soit celui de la débilité profonde. Après cet âge, il ne fera aucune acquisition.

L'examen neurologique a toujours été normal, il n'y a jamais eu de manifestation convulsive (sauf pre mortem, température : 42°).

L'enregistrement électroencéphalographique est normal à 2 ans. Une encéphalographie gazeuse, à 25 mois, non fractionnée, sans anesthésie, n'objective pas les cavités ventriculaires au-delà du quatrième ventricule, dont la morphologie et la topographie sont normales. Il est noté un élargissement des citernes circum pédonculaires ; les sillons corticaux injectés dans la région pariétale sont normaux.

Les signes d'atteinte des organes des sens

L'examen ophtalmologique a été le plus intéressant, révélant dès l'âge de 7 semaines de "vagues opalescences cornéennes (Docteur LEOPOLD). L'existence, à l'examen du segment antérieur à la lampe à fente, de fines opacités en poussières blanchâtres intéressant toute l'épaisseur de la cornée jusqu'au limbe, est confirmée à plusieurs examens successifs. Par ailleurs les observations répétées du fond de l'oeil ont toujours été normales, ne révélant jamais de tache maculaire, ni de modification rétinienne macroscopiquement évidente.

Aucun déficit grossier de l'audition n'a pu être mis en évidence.

Examen somatique

Il révèle par ailleurs l'absence d'hépatomégalie ; une splénomégalie modérée à 4 cm sous le rebord costal existe depuis l'âge de 1 an, quelques adénopathies d'apparence banale.

L'appareil urinaire est normal à l'urographie intraveineuse.

Il n'est jamais noté d'anomalie cardiaque, pas de souffle ; le volume cardiaque sur les radiographies thoraciques et l'électrocardiogramme sont normaux.

Rappelons pour terminer la fréquence des infections des voies aériennes, soit des voies supérieures avec jetage mucopurulent abondant, subcontinu, soit bronchopneumopathies plus ou moins sévères (huit épisodes en 3 ans 9 mois).

EXAMEN RADIOGRAPHIQUE DU SQUELETTE

Les anomalies sont caractérisées par leur précocité d'apparition puisque, dès l'âge de 1 mois, il existe une lésion rachidienne notable. Elles consistent en un défaut de maturation avec un retard de l'âge osseux, puisqu'à 3 ans 9 mois, l'âge osseux n'est que de 15 mois ; les os sont clairs, porotiques et les modifications sont maxima aux extrémités (mains et pieds) ; enfin les os longs et plats présentent des défaut de modelage caractéristiques.

- Le crâne (Planche n° 2)

La voute montre une bradycéphalie avec turricéphalie d'accentuation progressive, ce dont rend compte l'évaluation de l'indice de

PLANCHE N° 2



Photo n° 3 - Obs. n° I - 2 ans

Brachycéphalie, sutures visibles
Verticalisation de l'étage antérieur
Fermeture de l'angle de Welcker
Densification de base

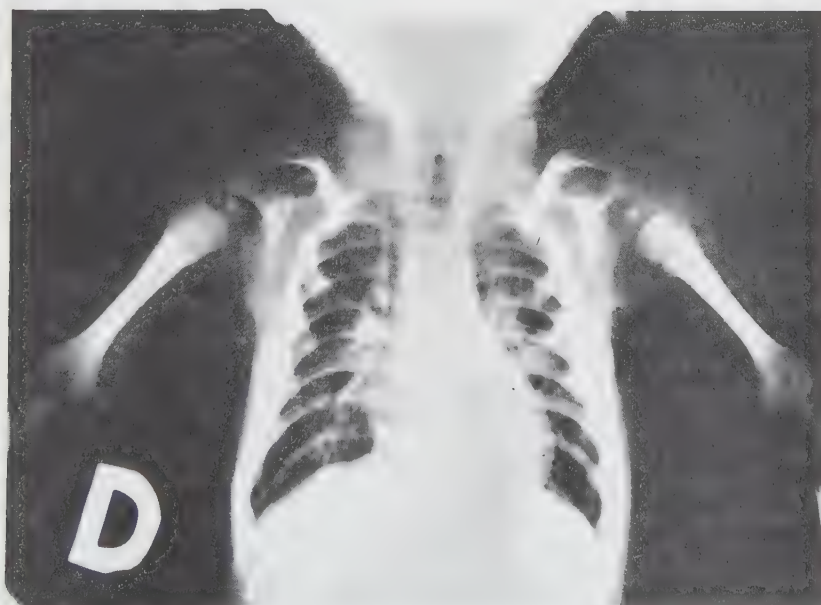


Photo n° 4 - Obs. n° I - 1 mois

Thorax étroit avec côtes courtes. Aspect de renforcement de la trame en rapport avec une pneumopathie

Squelette : os trapus et massifs (clavicule, omoplate, humérus).

Retzius ($\frac{\text{largeur maxima interne}}{\text{largeur maxima interne}} \times 100$) dont la valeur atteint 100 à l'âge de 1 an et dépasse ce chiffre à 3 ans 9 mois. Rappelons qu'un chiffre supérieur à 80 signe la bradycéphalie. Les sutures sont toujours bien visibles, le sommet de la voute est aplati enfin un certain épaississement du diploë est notable. La morphologie de la base traduit bien une insuffisance de maturation : globalement plus courte que la normale, il est possible de mesurer la fermeture de l'angle de Welker (nasion - centre de la selle turcique - basion) qui reste inférieur à 130° , rendant compte d'une franche déformation en cyphose basale, les étages antérieur et moyen sont fortement obliques.

- Le thorax (Planche n° 2)

Le faible développement de la cage thoracique apparaît dès le premier mois de vie où le tronc est trop étroit. Les côtes sont courtes et deviennent caractéristiques à 11 mois : le corps est élargi ; l'extrémité antérieure en palette bien arrondie ; la région de la tête et du col mal dessinée ; la corticale est mince.

- Le rachis (Planche n° 3)

Les anomalies sont discrètes mais notables dès le premier mois de vie ; elles consistent alors en une diminution du diamètre antéro-postérieur des quatre dernières dorsales et des premières lombaires ; il existe alors une ébauche de cyphose ayant L_2 pour sommet ; le maximum des lésions siège sur cette vertèbre dont le corps montre un déficit de l'angle antérosupérieur sur les radiographies de profil. L'évolution des déformations est rapide puisqu'à 11 mois la cyphose est franche avec des corps vertébraux adjacents à la gibbosité, très remaniés, l'angulation rachidienne s'accompagne d'une tendance à la subluxation des apophyses articulaires. La hauteur des corps vertébraux est faible, surtout au dépens du bord antérieur : les dernières dorsales prennent un aspect tronc-conique et les premières lombaires (surtout L_2) développent un éperon antéro-inférieur. Pour fixer les idées les diamètres antéro-postérieurs des corps de L_2 et L_5 sont mesurés à 1 mois et 2 ans et les résultats sont les suivants :

AGE	1 mois	2 ans
Diamètre ant.-post. L_2 (cm)	<u>0,8</u>	<u>0,8</u>
Diamètre ant.-post. L_5 (cm)	0,9	1,2

Ces chiffres permettent d'apprécier l'absence de développement du corps de L_2 dans la période considérée par comparaison à une vertèbre de niveau inférieur. Enfin la largeur des corps vertébraux est augmentée et les pédicules hypoplasiques courts et étroits. Ces anomalies montrent une évolution rapidement progressive et ont un siège d'élection lombaire haut. Outre la cyphose caractéristique, il se développe, cela est notable dès 17 mois, une déformation scoliotique très accentuée, rendant compte de l'hypotonie des muscles paravertébraux.

PLANCHE N° 3

COLONNE DORSOLOMBAIRE

Photo n° 5 - Obs. n° I - 1 mois - Profil
Amputation de l'ext. ant.-sup. du plateau
de L₂.

Photo n° 6 et 7 - Obs. n° I - 2 ans

n° 6 : Profil - Déformation en coin de L₁,
surtout L₂, L₃. Aspect de bec inférieur¹,
du corps vertébral.

n° 7 - Face - Scoliose - Hypoplasie des
pédicules. Noter l'aspect des côtes,
élargies.



Photo n° 6



Photo n° 7

- Les membres (Planche n° 4)

Les modifications intéressent tous les segments ; elles sont symétriques, progressives et elles consistent en des anomalies de structure et des défauts de modelage des pièces squelettiques.

Alors qu'à 1 mois 1/2 l'âge osseux est normal, les lignes métaphysaires régulières, les os longs (humérus) et plats (clavicules) paraissent déjà un peu massifs et trapus. Les reliefs osseux sont mal dessinés et de fines appositions périostées entourent les fûts diaphysaires à 3 mois.

Aux membres supérieurs se développent régulièrement les déformations épiphyso-métaphysaires donnant l'aspect d'humerus en hachette. Les noyaux épiphysaires se calcifient mal, restent hypoplasiques et le retard de l'âge osseux traduit bien le retard de maturation (15 mois à 3 ans 9 mois). Au niveau du radius se développe un aspect de liseré parallèle à l'axe de l'os, créant une solution de continuité de la structure corticale, modification observée à 18 mois de ce qui à 3 mois paraissait être une fine apposition périostée. Au poignet la ligne métaphysaire cubitale devient très oblique avec la formation d'un véritable bec externe. A la main, l'ostéoporose est précoce et les défauts de modelage caractéristiques : métacarpes courts, renflés, à têtes effilées ; premières phalanges (surtout des doigts II, III et IV) à base rectiligne, élargie, en forme de pain de sucre ; phalanges distales hypoplasiques. La structure est globalement très remaniée, une très fine corticale limite chacune des pièces osseuses dont la transparence est extrême et la trame lâche. Au total il est possible de parler d'ostéoporose fibrillaire vitreuse à ce niveau.

Aux membres inférieurs, est remarquable en premier lieu le remodelage de la ceinture pelvienne avec une hypoplasie des ailes iliaques, des cavités cotyloïdiennes peu profondes et toit du cotyle trop oblique ; le noyau céphalique mal développé est luxé hors du cotyle, le col fémoral verticalisé. Au total aspect de coxa valga ; le même aspect massif et trapus des os longs s'accentue. Au genou le remodelage des extrémités aboutit à la formation d'une véritable console interne et postérieure de la métaphyse tibiale. L'atrophie corticale est bien mesurable au niveau du tibia par le rapport cortico-diaphysaire très abaissé à 0,37 traduisant l'ostéoporose dont le siège maximum de développement frappe, comme aux membres supérieurs, les éléments les plus distaux du squelette : tarse, métatarse et phalanges sont aussi le siège d'une ostéoporose fibrillaire vitreuse.

LES SIGNES HEMATOLOGIQUES

Les modifications hématologiques ont permis les premières de mettre sur la voie du diagnostic de maladie de surcharge par l'aspect des lymphocytes évoquant celui décrit dans les mucopolysaccharidoses.

- Sang périphérique (Planche n° 5)

Les numérations et formules successives ne montrent pas de modification significative. L'analyse cytologique des éléments leuco-

PLANCHE N° 4



Photo n° 8 - Obs. n° I - 2 ans : Ostéoporose majeure phalanges en pain de sucre, ext. proximales des métacarpiens effilées.



Photo n° 9 - Obs. n° I - 2 ans
Retard de l'âge osseux. Os massifs

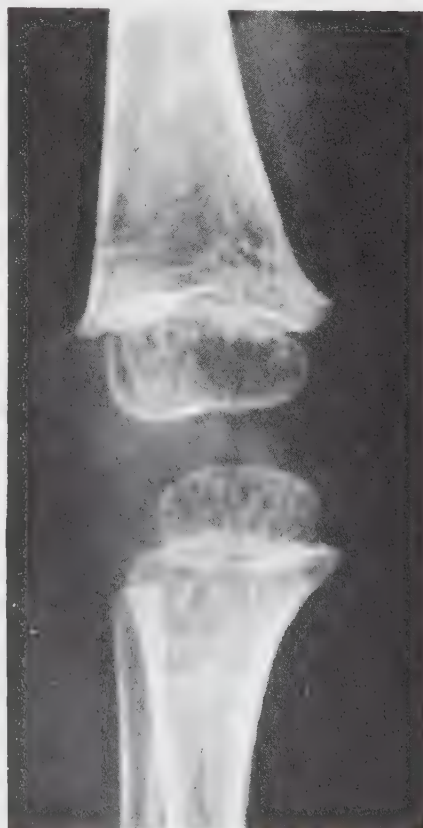


Photo n° 10 - Obs. n° I - 2 ans
Ostéoporose. Console tibiale supérieure.

cytaires fait apparaître un taux important de grands lymphocytes dont le cytoplasme est bourré de vacuoles optiquement vides à la coloration de May Grunwald Giemsa. Les numérations successives de ces éléments montrent une réduction progressive en pourcentage et en valeur absolue du nombre des lymphocytes atypiques.

Date Examen	1965	1966				1967		1968		1969		
	31 dec.	10 fev.	26 mars	11 nov.	15 dec.	17 mars	16 nov.	22 juin	27 juill.	15 jan.	9 mars	10 mars
Nombre de leucocytes en milliers/mm3	49,3	38,6	20,8	13,4	20,6	17,6	15,6	11,2	15,4	16,6	17,0	17,0
Pourcentage de grands lymphocytes	36	34	53	58	46	46	27	43	66	31	22	33
Cell. vacuolées Pourcentage de grands lymphocytes	nbx	39	51	58	nbx	49	30	20	25	30	35	18
Cell. vacuolées Nb absolu/mm3	--	5200	5200	4500	--	4000	1200	1000	2500	1500	1000	1000

Le nombre et l'aspect de ces lymphocytes est différent des cellules de Gasser observées dans la maladie de Hürler.

- La moelle osseuse

Toutes les lignées sont représentées et bien équilibrées ; le premier examen, pratiqué à 1 mois 10 jours montre une moelle pauvre, aspect transitoire sans doute lié à l'épisode infectieux récent, où sont retrouvés des éléments de la lignée lymphocytaire, atypiques, analogues à ceux du sang périphérique. Le cytoplasme des cellules lymphocytaires contient de nombreuses vacuoles vides et quelques granulations azurophiles. D'autres prélèvements montrent une moelle normale avec grains médullaires riches. Des cellules plasmocytaires contiennent en fin d'évolution des amas de substance métachromatique mais jamais n'ont pu être observées de cellules de Buhot typiques : plasmocyte à vacuoles et granulations ni de cellules réticulaires à granulations azuro-basophiles décrites dans la maladie de Hürler et qui sont dénommées cellules de Gasser type II.

EXPLORATIONS METABOLIQUES DIVERSES

- Mucopolysaccharides urinaires

Plusieurs déterminations sont réalisées. La méthode utilisée

dérivée de celle de Di Ferrante et Rich : précipitation par un ammonium quaternaire, lavage à l'alcool et purification par l'acétate de sodium. Les résultats sont toujours normaux : 19, 17 et 11,5 mg/l, exprimés en acide glycuronique.

L'élimination des mucopolysaccharides acides rapportée à la créatinurie donne des rapports C/Cr = 34, 23 et 26, soit dans les limites de la normale. Le fractionnement chromatographique sur colonne Dowex 1-X₂ suivi d'élution par des concentrations croissantes de NaCl permet de recueillir un mélange de chondroïtine sulfate 4 et 6. La digestion par l'hyaluronidase permet d'affirmer l'absence de dermatan sulfate.

- Métabolisme hydroélectrolytique - Fonctions rénales

Les ionogrammes sanguins et urinaires sont normaux ; les taux de calcium et phosphore du sang et des urines sont normaux. Il n'a pas été réalisé d'étude approfondie du métabolisme phosphocalcique.

Les fonctions rénales ne sont pas grossièrement altérées. Seule est à noter l'élimination exagérée des acides aminés, l'existence d'un diabète aminé global étant chiffré à 47, 158 et 495 mg d'azote aminé urinaire par 24 h (détermination électrophorétique). L'analyse chromatographique montre une répartition normale. Le taux et la répartition des acides aminés sanguins sont normaux. A noter l'absence de glycosurie et l'élimination phosphatée par 24 heures normale. Aucune exploration tubulaire précise n'a été effectuée.

- Protéines sériques

Les taux globaux sont dans les limites normales, jamais ne peut être établie de corrélation entre des taux parfois bas de protéines et l'évolution de scléroedème cutané.

La répartition électrophorétique sur papier montre des taux variables de 72 à 88 g/l de protéines, une relative hypoalbuminémie, 41 à 44 %, alors que dans les globulines, la fraction α_2 est toujours à un taux supérieur aux limites normales ($8 \pm 1,3$ %) : 14, 15 et 18 %. L'analyse des glycoprotéines par électrophorèse sur papier ne fait que confirmer ces modifications, habituellement interprétées comme des signes d'inflammation aiguë. Le taux des γ globulines est toujours normal ou élevé et le dosage immunochimique des immunoglobulines révèle une répartition normale des différentes fractions. Aucune autre exploration des fonctions immunitaires n'a été réalisée.

- Métabolisme lipidique

Les techniques habituelles ne révèlent aucune perturbation :

- lipides totaux	: 3,00 et 6,90 g/l
- cholestérol total	: 0,85 et 1,70 g/l
- cholestérol estérifié	: 0,65 et 0,95 g/l
- rapport d'estérification	: normal
- triglycérides	: 0,65 et 1,90 g/l

La répartition chromatographique des lipides neutres et des phospholipides est normale.

Les dosages d'acide neuraminique (NANA) (Professeur METAIS - Laboratoire Clinique Médicale A - Strasbourg) mettent en évidence une forte élévation du NANA total portant sur les fractions libres, combiné et globulinique alors que la fraction gangliosidique est normale.

NANA total	1 483	700 - 1050
" libre	601,5	50 - 400
" combiné	881,5	550 - 750
" globulinique	779,2	350 - 650
" gangliosidique	102,3	100 - 200
Glycolipides sériques	170	180 - 280

- Taux en mg/l

- Colonne de droite : limites normales

Cette approche biochimique est certainement insuffisante mais permet d'envisager l'existence d'une surcharge en produit complexe tels que les gangliosides ou les sidomucopolysaccharides.

Le taux et les différentes fractions de l'acide neuraminique du liquide céphalo-rachidien sont normaux.

- Dosage d'enzymes sériques

Les examens habituels ne comportent pas de dosages d'enzymes lysosomiales. Les résultats à trois reprises sont les suivants :

AGE	18 mois	2 ans	3 ans 3 mois	Taux normaux
L D H	194	208	122	42 - 84
F-1-6 DP Ald.	6,6	7,3	4,3	2,2 - 9,7
F-1 P Ald.	0	0,09 - 0,11	0,14	0,09 - 0,28
T G O	16,7	20,5	21	6 - 17
T G P	8,4	14,5	13	2 - 21
O C T	1,75	1,2	11	1 - 2,2
5' nucléotidase	6	8	23	1 - 15
Phosphatases alcalines	--	87	59	13 - 30

Il faut remarquer l'absence d'abaissement du taux de fructose-1-aldolase observé dans les gangliosidoses ; l'élévation très modérée de l'activité LDH en même temps que de TGO peut traduire le retentissement musculaire de l'affection encore que l'aldolase ait une activité normale. Quant à l'élévation progressive de la 5' nucléotidase, elle n'est pas accompagnée d'autre signe de rétention biliaire. Aucune exploration biologique hépatique n'a été réalisée à cette période d'évolution.

L'ascension du taux des phosphatases alcalines ne paraît pas ressortir à un rachitisme carentiel commun, compte tenu de la supplémentation vitaminique régulière à laquelle cet enfant était soumis et de l'absence quasi complète de croissance staturale depuis l'âge de 9 mois. Il est regrettable que le métabolisme phosphocalcique n'ait pas été mieux exploré. Phosphatases acides non dosées.

Au total, l'évaluation des activités enzymatiques sériques rapportées n'est d'aucun secours pour déceler les perturbations de la mucolipidose type II.

DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUES

Des examens histologiques ont été réalisés, d'une part du vivant de l'enfant (biopsies cutanées, ganglionnaires et hépatique), d'autre part à l'autopsie. Seuls les résultats des techniques de mise en oeuvre courante sont rapportés de même que l'aspect ultrastructural du foie. Des études histoenzymologiques et histochimiques n'ont pu fournir d'éléments valables pour des raisons techniques.

Les divers prélèvements rapportés ont subi une fixation au Bouin, inclusion en paraffine et coloration à l'HPS ou au trichrome de Masson (Professeur COUDERC).

- Foie (350 g)

Parenchyme modifié par une fibrose portale et périportale à tendance annulaire et par une stéatose microvacuolaire disséminée sans systématisation.

Nombre de cellules de Küpffer sont légèrement tuméfiées avec un cytoplasme clair dont l'aspect vacuolisé n'est pas toujours net.

A noter dans certains espaces portes une infiltration lymphocytaire et histiocytaire à côté de l'aspect de fibrose lache ponctuée de lipophages.

- Rein (droit = gauche = 45 g) (Planche n° 6)

Dans les glomérules, la surcharge lipidique est manifeste au niveau des cellules épithéliales du floculus. Les tubes sont normaux.

- Peau

Aspect oedémateux et lache des adventices vasculaires et présence d'histiocytes à cytoplasme clair, tuméfié. Derme et hypoderme normaux.

PLANCHE N° 6

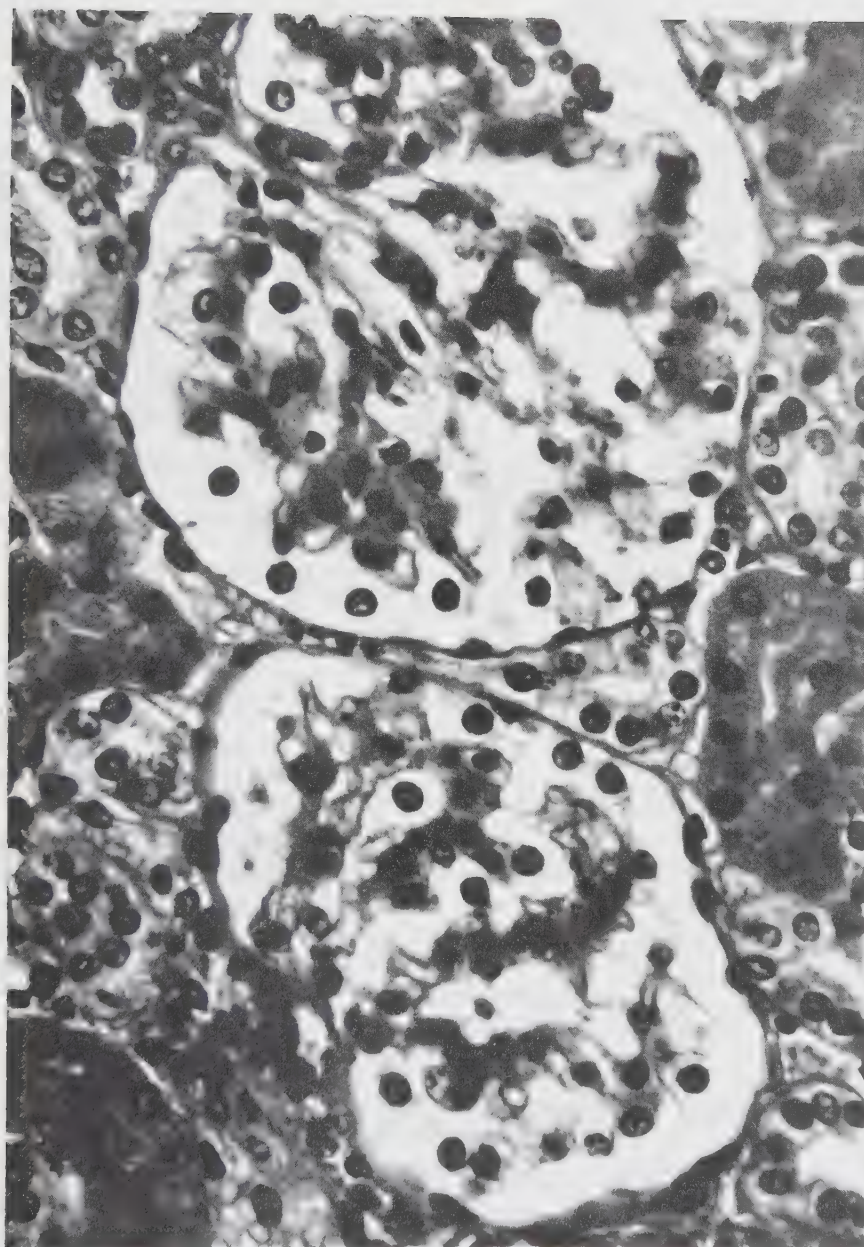


Photo n° 13 - Obs. n° I - Rein (coupe n° 69 G 40 936 H)

Aspect spumeux de la totalité des cellules épithéliales du flocculus

Gross. 400 x

- Poumon (droit : 68 g - gauche : 45 g)

Lésions segmentaires d'atélectasie et de pneumonie chronique. Les alvéoles sont alors remplies de macrophages à cytoplasme clair bourré de vacuoles lipidiques ; dans les parois bronchiques s'accumulent également des histiocytes contenant des vacuoles optiquement vides. Par ailleurs, le parenchyme pulmonaire est normal.

Dans un ganglion péribronchique, il existe un aspect de "réticulose lipidique" créé par l'accumulation de grandes cellules claires qui peuplent les sinus marginaux et étouffent les follicules lymphoïdes. Dans les centres clairs sont également retrouvés de grands macrophages à pigment lipofuscinique.

- Ganglion lymphatique (inguinal - biopsie à 2 ans)

L'examen retrouve, à posteriori, une réaction réticulaire par place témoignant d'une accumulation lipidique analogue à l'aspect du ganglion péribronchique. Une première analyse des lésions avait interprété ce ganglion comme présentant une lymphadénite chronique non spécifique.

- Rate (25 g)

Les cordons de Billroth sont infiltrés par des cellules à cytoplasme acidophile ou granuleux, dont le contenu lipidique n'est pas évident avec les colorations standard.

- Thymus : normal

- Coeur

Remaniement myocardique concernant les fibres musculaires par place en état de dégénérescence vacuolaire ou myorrhexie ; d'autre part les cellules interstitielles prennent un aspect spumeux. L'endocarde est épaissi par une fibrose où l'on distingue d'assez nombreuses cellules volumineuses à cytoplasme clair.

- Muscle

Aspect histologique normal.

- Surrénales et pancréas : normaux

- Os et cartilage (extrémité supérieure humerus droit)

Un prélèvement intéresse l'épiphyse et la métaphyse. L'ossification périostée est apparemment normale. Dans l'épiphyse, ossification normale du cartilage articulaire. Un petit fragment concerne le cartilage de conjugaison où l'ossification est peu perturbée, mais les repères habituels ne sont pas respectés. Il semble que la "coiffe" cartilagineuse soit étalée et vienne entourer la partie supérieure de la métaphyse. Il existe à ce niveau des lésions dégénératives du cartilage dont la substance fondamentale est creusée de cavités vides ou contenant quelques cellules rameuses. Ce cartilage dystrophique se perd ensuite dans le périoste.

- Etude ultrastructurale du foie (Docteur Van HOOFF)

Sur une biopsie réalisée à l'âge de 3 ans 3 mois et sur prélèvement nécropsique, les anomalies paraissent de deux ordres :

= Au niveau des hépatocytes (Planche n° 7), à côté de constituants normaux de la cellule en particulier de corps denses dont la morphologie et l'aspect sont conservés, il existe deux types d'inclusions :

. Les unes claires, arrondies ou ovalaires, d'environ quatre microns de diamètre à contenu peu dense aux électrons formant un fin réticulum et limitées par une structure membranaire typique.

. Les autres également arrondies, un peu plus volumineuses (entre 5 et 10 microns) contenant un matériel très polymorphe : sphérules denses, structure lamellaire concentrique, microvacuoles claires, toutes ces formations étant tassées les unes contre les autres et enfermées dans un organelle à limite nette de structure membranaire.

= Au niveau des cellules de Küpffer, l'aspect de tuméfaction visible en microscopie optique paraît bien répondre à celui d'intense vacuolisation cytoplasmique visible en microscopie électronique : de nombreuses inclusions cytoplasmiques de toutes dimensions (1 à 5 microns) contenant un matériel peu dense aux électrons et quelquefois une ou deux formations lamellaires concentriques ; ces inclusions ont une limite franche à structure membranaire indiscutable. Il a pu être observé des inclusions denses contenant une structure tubulaire inhabituelle dont la signification n'a pas été résolue.

CULTURE DE FIBROBLASTES (Docteur MAROTEAUX) (Planche n° 5)

Réalisée à partir d'une biopsie de peau, celle-ci révèle une population hétérogène constituée de cellules fusiformes, allongées et de cellules plus arrondies de grande dimension (5 à 6 fois plus grandes). Ces deux types de cellules contiennent des granulations bien visibles, très réfringentes en contraste de phase et biréfringentes en lumière polarisée. Leur répartition est inégale, certaines cellules en contiennent beaucoup, d'autres moins. Ces inclusions cellulaires volumineuses prennent les colorants des lipides (PAS et huile rouge). La coloration par le bleu de toluidine ne fait pas apparaître de métachromasie pendant la phase de croissance de la culture. Cette affinité tinctoriale est modifiée non pas par le traitement au chloroforme-méthanol mais par le vieillissement de la culture, une métachromasie franche apparaissant au 8e passage de subculture.

ACTIVITES ENZYMATIQUES TISSULAIRES (Docteur Van HOOFF)

Les dosages ont été effectués sur une biopsie hépatique et, post mortem, sur le foie et la rate. Les résultats sont colligés dans le tableau suivant :

PLANCHE N° 5

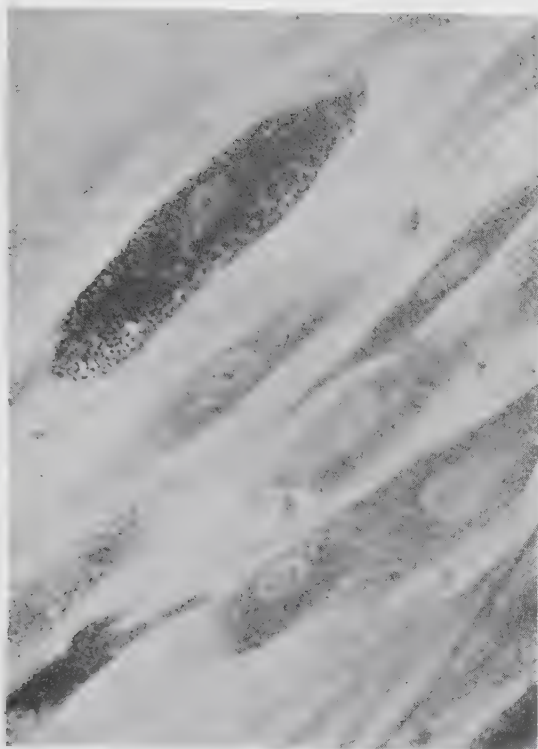


Photo n° 11 - Obs. n° I
(cliché dû à l'obligeance du
Docteur MAROTEAUX)

Culture de fibroblastes. Col. PAS
Nombreuses inclusions occupant
tout le cytoplasme.

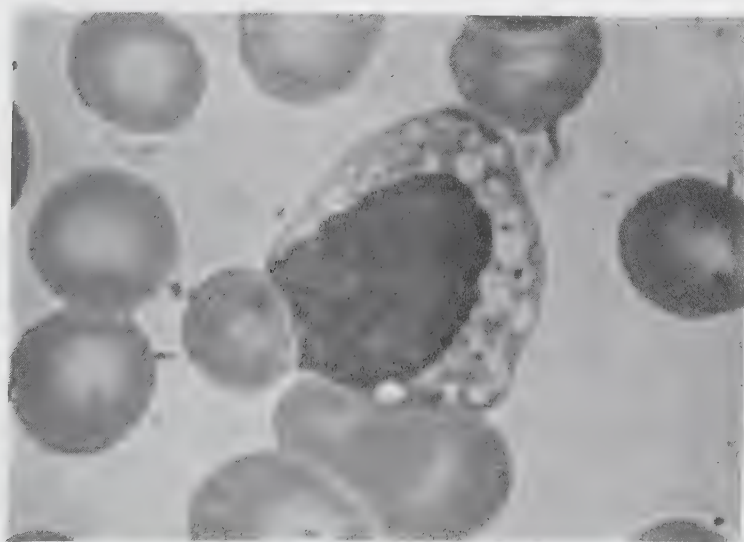


Photo n° 12 - Obs. n° I - Lymphocytes vacuo-
lê du sang circulant.

	G. M. Biopsie	G. M. Nécropsie		Taux normaux
	Foie	Foie	Rate (mU/g)	Foie
α . L. Arabinosidase	30	1,5	10 ()	59 - 148
α . L. Fucosidase	183	33	594	38 - 215
α . D. Galactosidase acide	271	35,3	255	35 - 258
β . D. Galactosidase acide	10,6	5	61,6 ()	43 - 194
α . D. Glucosidase acide (maltase)	84,5	86	958	35 - 270
β . D. Glucosidase acide	65	46	63	34 - 181
β . D. Glucuronidase	77,5	94,5	192	34 - 211
α . D. Mannosidase	158	19	701 ()	34 - 208
N-acétyl β . D. Galactosaminidase		143	387	44 - 148
N-acétyl β . D. Glucosaminidase	128	118	2499	48 - 221
β . D. xylosidase	131	116	4,66	36 - 210
Cathepsine D	65	98	14 270	47 - 156
β Glycéro-phosphata- se acide		162	4805	46 - 202
p-nitrophényl phosphatase acide			11 968	

- Les résultats sont exprimés en pourcentage de l'activité normale
- La dernière colonne indique les pourcentages normaux des témoins
- Seules les activités enzymatiques du tissu splénique sont exprimées en mU (milliunités) par gramme de tissu.

PLANCHE N° 7

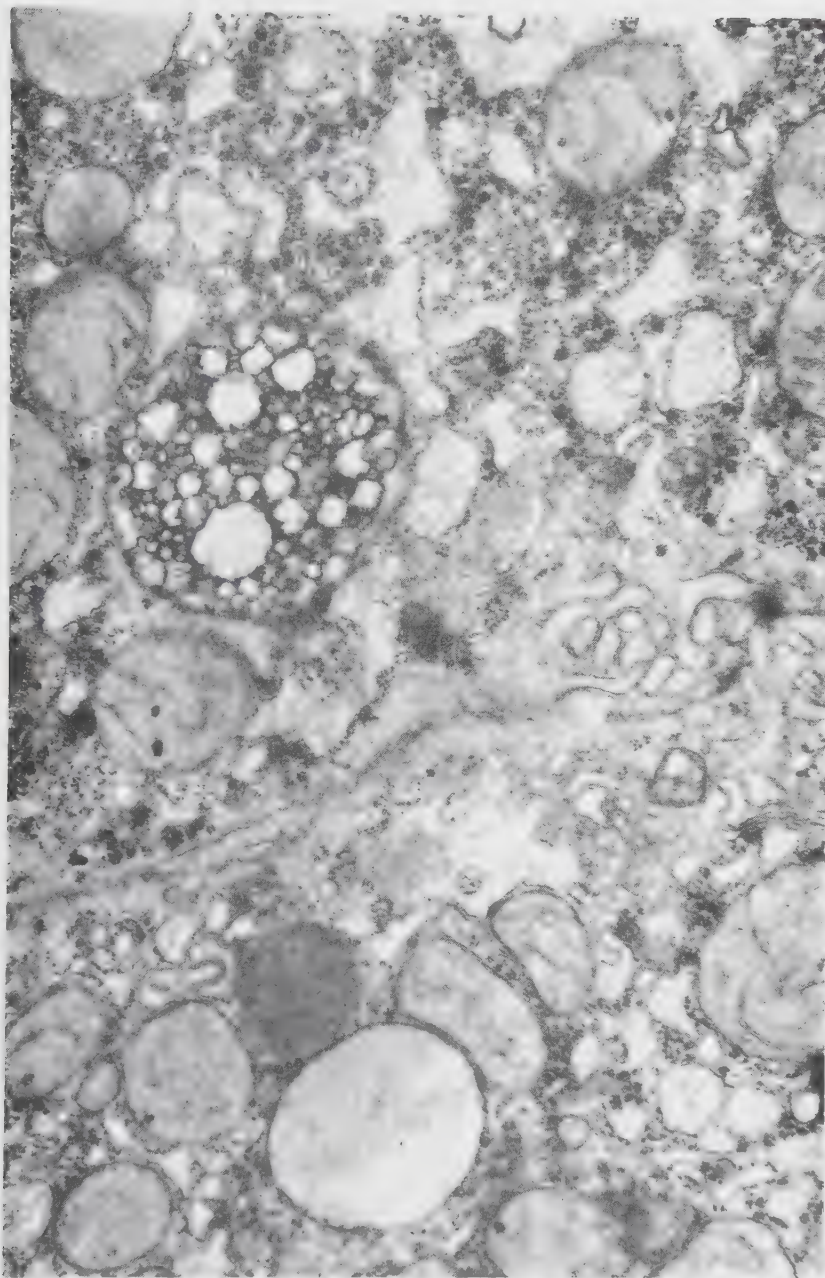


Photo n° 14 - Obs. n° I (Cliché dû à l'obligeance du
Docteur Van HOOFF - Louvain)

Ultrastructure des hépatocytes X 26 600

Cellule du haut, inclusion pléiomorphe dont la limitation par une unit-membran n'est pas certaine. Dilatation du reticulum endoplasmique.

Cellule du bas, inclusion à limite nette par une "unit-membran", à matériel peu dense à côté d'un corps dense typique.

Ces résultats indiquent la diminution significative d'activité de la . D. galactosidase et de L' . L. arabinosidase dans le foie et la rate alors que l' mannosidase est augmentée dans la rate.

DOSAGE DES MUCOPOLYSACCHARIDES TISSULAIRES (Docteur Van HOOF)

Les résultats confirment les données ultrastructurales avec des taux proches des témoins :

	Foie	Cerveau	Rein
M. G.	0,34	0,26	0,15
Témoins	0,177 ± 0,13	0,22	0,21

Taux en mg d'acides uroniques par gramme de tissu.

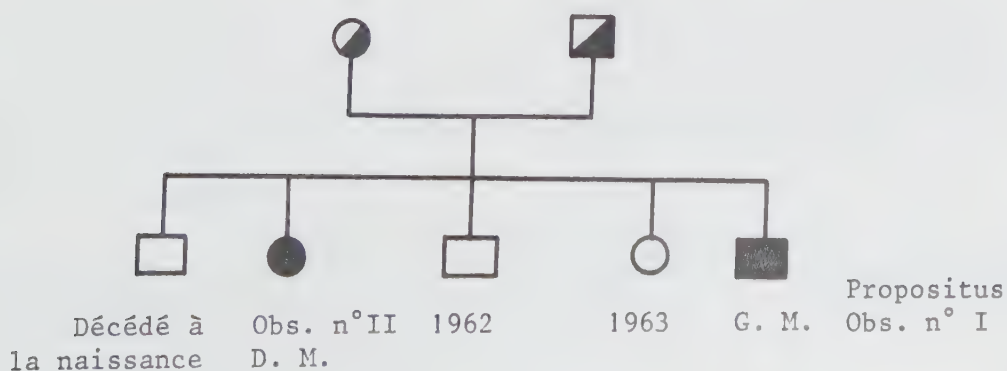
DONNEES GENETIQUES

Gérard est le dernier enfant d'une fratrie de cinq ; la généalogie de la famille n'a pu être reconstituée que pour la génération précédente. Aucun lien de consanguinité n'existait entre les deux parents. Il faut noter qu'une soeur a présenté une chondrodystrophie fatale à l'âge de 18 jours (Observation n° II).

Comme preuve de l'hétérozygotisme des parents, il est possible de retenir chez le père et la mère, l'existence d'une population lymphocytaire anormale :

- Père : 17 % de grands lymphocytes vacuolés
- Mère : 10 % de grands lymphocytes vacuolés

ARBRE GENEALOGIQUE DE LA FRATRIE



O B S E R V A T I O N N° II

L'enfant M.. Danièle est la soeur de Gérard (Obs. n° I). Elle naît le 3 juillet 1959 et est hospitalisée à la 24e heure de vie pour "faible poids de naissance et syndrome polymalformatif". Durant le court séjour hospitalier sont notés les éléments suivants :

CONSTATATIONS CLINIQUES

- L'ensemble malformatif est composé par :

- une dysmorphie faciale : les traits sont lourds, le faciès qualifié de "léonin", avec une protusion du maxillaire supérieur. Il n'y a pas de modification de la peau, les cheveux sont secs et cassants,
- des malformations des membres, avec pieds bots bilatéraux en varus equin.

- Sont associés :

- un ictère modéré progressivement régressif. L'hypothèse d'une isoimmunisation dans le système rhésus possible, est infirmée sur la négativité du test de Coombs,
- un purpura ecchymotique diffus,
- une hépato et surtout une splénomégalie importante.

- L'évolution est rapidement défavorable dominée par les signes de détresse respiratoire amenant finalement le décès au 18e jour de vie.

EXAMEN RADIOGRAPHIQUE DU SQUELETTE (Planche n° 8)

Les modifications du squelette sont diffuses et intenses, le trait dominant étant un énorme défaut de minéralisation.

- Le crâne

- La voûte est invisible, non minéralisée. Il n'est pas possible de repérer le dessin des fontanelles.

- La base ne montre que quelques "points" d'ossification. La pyramide pétreuse est la plus calcifiée mais la densité est si faible que les reliefs de l'oreille interne sont parfaitement analysés sur un cliché standard. Le rebord orbitaire et le corps du sphénoïde sont à peine marqués ; quelques bourgeons dentaires sont visibles.

- La colonne

est, elle aussi, peu minéralisée, un fin liseré cortical cernant les corps vertébraux. Un spina bifida occulta dorsal moyen est la seule anomalie morphologique sans rapport apparent avec l'affection.

PLANCHE N° 8

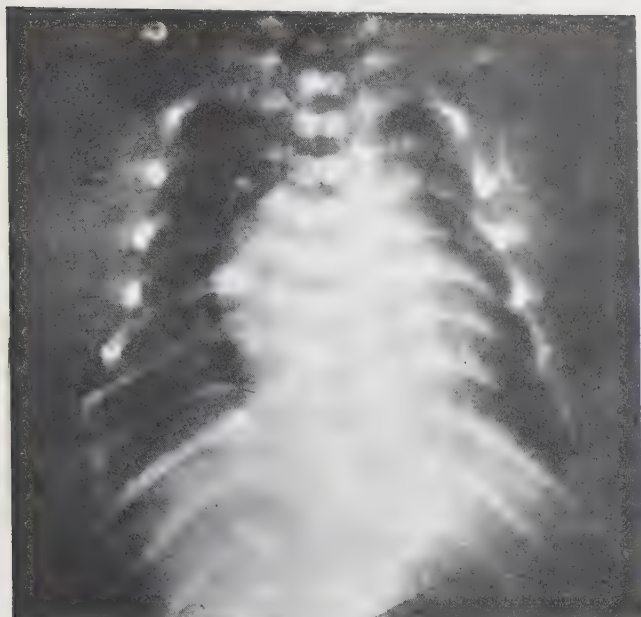


Photo n° 15 - Obs. n° II - 3 jours
Ostéomalacie diffuse très intense.
Irrégularité des contours costaux.



Photo n° 16 - Obs. n° II



Photo n° 17 - Obs. n° II

Ostéomalacie extrême avec remaniements de tous les segments des os. Aspect ponctué des noyaux du tarse. Aspect en double contour des métacarpiens. Relatif respect du coude.

- Le thorax

est d'étroitesse remarquable, les côtes sont à peine minéralisées. La trame visible est grossière, les omoplates sont peu calcifiées. De nombreuses côtes sont cassées.

- Les membres

sont les plus remaniés. Toutes les pièces squelettiques sont courtes, trapues ; seul l'avant-bras paraît de dimension normale ; sa structure est anormale et la morphologie méconnaissable.

Aux diaphyses, la trame est extrêmement ténue, presque invisible, la minéralisation très faible "presque sans support". La corticale est inexistante. La morphologie est très remaniée, le corps de l'os est élargi, ayant perdu les reliefs normaux, un décollement périosté très net aux humerus donne un aspect de fuseau péri-diaphysaire. Les fémurs et radius sont également concernés par cette modification. Les régions métaphysaires sont toutes très remaniées sauf aux extrémités proximales des radius et cubitus, plus légèrement atteintes. Elles montrent un élargissement de cette région de l'os en cupule souvent desaxée par rapport à l'axe diaphysaire. Une bande claire de raréfaction osseuse sous-métaphysaire sépare la diaphyse d'une zone ponctuée, discontinue, débordant en bec à la périphérie et qui forme une région métaphysaire évoquant de très loin les lésions rachitiques mais sans en revêtir l'aspect peigné. Les régions sous-métaphysaires des extrémités fertiles (près du genou et loin du coude) montrent des lacunes à limites irrégulières avec interruption de la corticale d'allure ostéitique. Une fracture diaphysaire humérale droite complète et bien visible confirme encore, s'il en était besoin, la fragilité de ces os.

DONNEES BIOLOGIQUES

- Hémogramme : sans particularité
- Calcémie : 80 mg/l - Phosphorémie : 45 mg/l
- Phosphatases alcalines : 50,6 u. Bodansky (N = 2 à 5)
- Phosphatases acides : 7,9 u. Plumel (N = 1 à 5)
- Sérologie de la syphilis et de la toxoplasmose : négatives

DONNEES ANATOMIQUES (Professeur COUDERC)

Seul est réalisé un examen en microscopie optique avec les colorations usuelles.

- Foie

Architecture normale. Discrète vacuolisation des cellules de Küpffer. Par place des îlots de métaplasie myéloïde inhabituels à 3 semaines de vie. Dans les hépatocytes, il y a quelques vacuoles lipidiques, la stéatose n'étant pas systématisée.

- Rein

Malgré une autolyse cadavérique marquée, il est possible de retenir une surcharge cytoplasmique probablement lipidique des cellules épithéliales du floculus glomérulaire.

- Poumon

Aspect histologique d'emphysème alvéolaire associé à un élargissement des parois qui sont congestives et infiltrées de macrophages à contenu pigmentaire brunâtre. Les lumières alvéolaires sont parfois remplies de cellules spumeuses. La paroi des bronches est normale.

- Rate

Métaplasie myéloïde disséminée en îlots. Surcharge non évidente.

- Médiastin

Thyroïde, parathyroïdes, oesophage, trachée sont normaux.

- Surrénales

Glomérulée et fasciculée sont normales. Congestion intense de la réticulée.

- Os et cartilage

. Extrémité supérieure du tibia : capsule et cartilage articulaires normaux ; la partie supérieure du cartilage de conjugaison est latéralement marquée par un bec fibreux et vasculaire où se voit un foyer d'ossification métamorphique. La ligne d'ossification est complètement bouleversée, irrégulière du fait de la pénétration anormale de bourgeons conjonctivo-vasculaires et de l'irrégularité des travées osseuses en hauteur et en épaisseur. La jonction périoste-cartilage de conjugaison est mal définie. Le périoste paraît en un point, en continuité avec les bourgeons conjonctivo-vasculaires de la ligne d'ossification. Dans la métaphyse, os dystrophique d'aspect foetal avec moelle fibreuse.

. Extrémité inférieure du tibia et du péroné : même aspect.

. Extrémité cartilagineuse d'une côte : normale.

. Sternum : normal.

. Maxillaire inférieur : pas d'anomalie des bourgeons dentaires. Travées ostéoïdes variables formant l'os spongieux. Moelle fibroblastique.

Au total, chondrodystrophie évidente et imprégnation lipidique certaine des cellules épithéliales du floculus glomérulaire.

OBSERVATIONS DE LA LITTÉRATURE

=====

OBSERVATION N° 1

LEROY J.G. et Coll. 1967 (85)

Elle concerne une fille, L.G., née le 5 février 1962.

ANTECEDENTS FAMILIAUX

Origine suisse. Parents normaux, non consanguins.

Cultures de fibroblastes du père, de la mère, d'un oncle paternel du propositus, présentant le phénotype "I-Cell."

Fratric : une soeur, un frère normaux.

HISTOIRE PERSONNELLE

Grossesse : néphropathie gravidique au troisième trimestre (traitement diurétique).

Naissance : à 39 semaines - 2,400 kg, 48 cm.

- Hémangiome caverneux de la lèvre supérieure et de l'épaule droite, traités à 23 jours.

- Luxation congénitale des hanches traitée depuis l'âge de 2 mois.

HOSPITALISATION A 6 MOIS POUR RETARD PSYCHOMOTEUR

La mère note un comportement "trop calme", une limitation des mouvements articulaires, une peau tendue.

EXAMEN

- Hypotrophie staturo-pondérale à - 1 ds.

- Dysmorphie crânio-faciale : voute triangulaire, saillie métopique, diamètre bipariétal augmenté, vertex aplati. Traits du visage lourds avec rebord orbitaire et ensellure nasale effacée, bout du nez saillant, narines largement ouvertes en avant, épicanthus, oreilles grossières, gencives hypertrophiées ; peau lisse, tendue, épaissie, dure ; quelques télangiectasies ; cheveux blonds argentés clairsemés. Hernie ombilicale et diastasis des droits de l'abdomen. Foie et rate normaux.

- Limitation des mouvements des grosses et petites articulations.

- Retard psychomoteur franc : ne contrôle pas la tête, hypotonie rachidienne.

- Pas d'anomalie ophtalmologique.

EVOLUTION

Ralentissement puis arrêt de croissance à 76 cm (à 2 ans soit - 3 ds). Périmètre crânien : 45 cm. Accentuation de la dysmorphie

et des déformations : cyphose lombaire, griffe digitale, blocage articulaire ; régression psychomotrice majeure : jamais assis, prononce quelques syllabes redoublées, suit du regard, semble entendre ; infections des voies aériennes très fréquentes avec jetage nasal permanent. Décès à 8 ans 5 mois.

SIGNES RADIOGRAPHIQUES

A 6 mois, remaniements identiques à ceux de la maladie de Hürler : vertèbres lombaires avec bec antérieur ; ostéoporose, soufflure des phalanges et des métacarpiens dont l'extrémité proximale est effilée. A 4 ans, lésions très évoluées avec retard de maturation (trois points carpiens à 4 ans) ; remaniements morphologiques : diaphyses massives et trapues.

SIGNES HEMATOLOGIQUES

Lymphocytes vacuolés, mais pas de cellule de Gasser typique. Pas de leucocyte à granulations azurophiles ; pas de cellule réticulaire à inclusions dans la moelle.

MUCOPOLYSACCHARIDES URINAIRES

Elimination normale en quantité et en qualité.

CULTURE DE FIBROBLASTES

Dans toutes les cellules cultivées, présence d'inclusions cytoplasmiques abondantes, bien visibles en contraste de phase, laissant libre la zone juxta nucléaire. Au bleu de toluidine pas de métachromasie. Etude ultrastructurale : inclusions limitées par une unité membranaire. Activité phosphatase acide augmentée, activité β glucuronidase abaissée à 20 % de la normale.

O B S E R V A T I O N N° 2

LEROY J.G. et Coll. 1967 (85)

Elle concerne un garçon, J.G., né le 11 aout 1962.

ANTECEDENTS FAMILIAUX

Origine allemande. Parents normaux, non consanguins.

Fratricie : un garçon, normal.

HISTOIRE PERSONNELLE

Grossesse : hémorragie au troisième mois.

Naissance : à 38 semaines - 2,400 kg, 45,5 cm.

- Difficulté alimentaire des premiers jours. Cure hernie inguinale à 3 mois.

HOSPITALISATION A 7 MOIS POUR RETARD PSYCHOMOTEUR

EXAMEN

- Hypotrophie staturo-pondérale (poids et taille à - 2 ds, périmètre crânien à - 1 ds).
- Dysmorphie crânio-faciale identique à l'observation n° 1.

EVOLUTION

Arrêt de croissance à 76 cm (2 ans, soit - 3 ds). Blocage articulaire majeur à 4 ans 1/2. Régression psychomotrice avec une phase d'auto-aggressivité à l'âge de 3 ans, rebelle aux sédatifs habituels, régressant spontanément. Grabataire, ne parle pas ; infections respiratoires nombreuses avec jetage nasal. Examen ophtalmologique normal. Electro-encéphalogramme : tracé de fond altéré à 4 ans 1/2.

SIGNES RADIOGRAPHIQUES

Lésions osseuses évocatrices de maladie de Hürler à 18 mois et très évoluées à 4 ans.

SIGNES HEMATOLOGIQUES : Idem observation n° 1.

MUCOPOLYSACCHARIDES URINAIRES : normaux

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Prélèvements multiples d'organes, ne permettant que d'affirmer une maladie de surcharge avec aspect anormal spumeux des conjonctives de l'endocarde, du poumon, de la rate, des espaces portes du foie, du rein, de la surrénale et de l'aorte.

Coloration PAS franchement positive de ces cellules.

CULTURE DE FIBROBLASTES

Toutes les cellules contiennent des inclusions non métachromatiques volumineuses (cf Obs. n° 1).

ACTIVITE ENZYMATIQUE TISSULAIRE

Examen post mortem du tissu cérébral : activité β galactosidase abaissée à 25 % du taux normal ; β glucosidase augmentée à 200 % du taux normal.

O B S E R V A T I O N N° 3

MATALON R. et Coll. 1968 (107)

Elle concerne un garçon, J.S., né le

ANTECEDENTS FAMILIAUX

Parents normaux. Culture de fibroblastes montrant des inclusions.

Fratricie : un frère présente des signes de la lignée hürlerienne.

HISTOIRE PERSONNELLE

EXAMEN

Nanisme, dysmorphie, retard mental, hépatosplénomégalie ; signes radiographiques évocant la maladie de Hürler.

(L'auteur rapproche lui-même, sur le plan clinique et radiologique, cette observation des deux précédentes).

CULTURE DE FIBROBLASTES

- Inclusions non métachromatiques sauf après traitement par le chloroforme-méthanol.

- Biochimie : - Teneur en mucopolysaccharides : Dermatan Sulfate (D.S.) et Acide Hyaluronique (A.H.) avec rapport pondéral :
D.S. # 2 soit analogue à celui des fibroblastes de la maladie de
A.H. # Hürler ; faible fraction chondroïtine 4 et 6 sulfate.

- Teneur en lipides trois fois supérieure à la normale ; double de celle des fibroblastes de la maladie de Hürler.
Répartition des lipides : augmentation des gangliosides (surtout G M 1 monosialo et G D 1 disialoganglioside) et des phospholipides.

O B S E R V A T I O N N° 4

LUCHSINGER U. 1970 (95)

Elle concerne un garçon.

ANTECEDENTS FAMILIAUX

Origine italienne.

HISTOIRE PERSONNELLE

HOSPITALISATION POUR INFECTIONS RESPIRATOIRES DANS LES PREMIERS MOIS.

EXAMEN

- Syndrome dysmorphique très accusé.
 - Retard staturo-pondéral : - 3 ds à 2 ans 3 mois.
 - Détérioration psycho-motrice.
 - Opacités cornéennes.
- Décès à 2 ans 3 mois.

SIGNES RADIOGRAPHIQUES

Dysostose multiple d'allure hürlerienne très évoluée pour l'âge.

SIGNES HEMATOLOGIQUES

- 10 % de lymphocytes vacuolés. Vacuoles PAS : -, et non métachromatiques au bleu de toluidine.

- Polynucléaires à granulations cytoplasmiques (?).

MUCOPOLYSACCHARIDES URINAIRES : normaux.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

- Surcharge des cellules du conjonctif de la peau, des valves mitrales, des parois des artères coronaires par un produit "hydro-soluble".

- Spongieuse du cerveau et du cervelet ; destruction de la substance blanche. Pas de signe de surcharge.

CULTURE DE FIBROBLASTES

Cellules volumineuses à inclusions visibles en contraste de phase ; non métachromatiques au bleu de toluidine, colorées par le bleu alcian et le noir Soudan B.

ACTIVITES ENZYMATIQUES TISSULAIRES

β galactosidase diminuée à 25 % du taux normal.

MUCOPOLYSACCHARIDES TISSULAIRES

Foie : 0,21 mg d'acides uroniques/ gramme de tissu
(N = 0,177 $\pm$ 0,13).

O B S E R V A T I O N N° 5

SPRANGER J.W. et Coll. 1970 (155)

Elle concerne un garçon, O.W.

ANTECEDENTS FAMILIAUX

Parents d'origine allemande, sains, consanguins (cousins du premier degré).

Fratrerie : 3 filles normales, 2 abortum.

HISTOIRE PERSONNELLE

HOSPITALISATION POUR HYPOTROPHIE STATURO-PONDERALE, DYSMORPHIE ET RETARD PSYCHOMOTEUR D'AGGRAVATION REGULIERE.

EVOLUTION

Nombreux épisodes infectieux respiratoires. A noter :

- 1'absence d'hépatite et de splénomégalie,
- 1'absence d'hypertrophie gingivale,
- 1'absence d'anomalie ophtalmologique.

SIGNES RADIOGRAPHIQUES

- Dysostose multiple type maladie de Hürler évoluée.
- Modification des corps vertébraux dès 6 mois.

SIGNES HEMATOLOGIQUES

Lymphocytes vacuolés dans le sang et la moelle osseuse.

MUCOPOLYSACCHARIDES URINAIRES : normaux.

CULTURE DE FIBROBLASTES : "I-Cell".

ACTIVITES ENZYMATIQUES TISSULAIRES (Foie)-

β galactosidase à 50 % du taux normal.

Augmentation significative de plusieurs activités (cf tableau n° 1).

OBSERVATIONS N° 6 ET 7

SPRANGER J.W. et Coll. 1970 (155)

Elles concernent deux soeurs, S.S. (N° 6) et U.S. (N° 7)

ANTECEDENTS FAMILIAUX

Parents sains, non consanguins, d'origine allemande.

Fratrie : 8 enfants dont un frère présentait une dysmorphie ; deux garçons et trois filles normaux.

HISTOIRE PERSONNELLE (Obs. n° 6)

La maladie est reconnue peu après la naissance du fait d'un retard de développement psychomoteur.

EXAMEN

- Dysmorphie faciale peu marquée, thorax étroit, luxation de hanche. Pas d'hépatosplénomégalie ni d'hypertrophie gingivale.
- Hypotrophie staturo-pondérale majeure et retard psychomoteur sévère.
- Pas d'anomalie ophtalmologique.

EVOLUTION

- Infections respiratoires récidivantes.
- A l'âge de 5 ans, station debout avec appui, blocage articulaire en demi-flexion.
- Décès à 8 ans 4 mois. C'est la plus longue suivie à ce jour.

SIGNES RADIOGRAPHIQUES

Dysostose multiple précoce : hypoplasie des ailes iliaques à 6 mois ; modification des os du corps et de la main visibles à 9 mois ; déformation métaphysaire tibiale supérieure à 1 an ; aspect très évolué à 5 ans.

SIGNES HEMATOLOGIQUES

Lymphocytes vacuolés et cellules médullaires vacuolées d'aspect ostéoblastique.

MUCOPOLYSACCHARIDES URINAIRES : normaux

CULTURE DE FIBROBLASTES : inclusions cytoplasmiques.

ACTIVITES ENZYMATIQUES TISSULAIRES

Foie : β galactosidase normale comme les autres activités étudiées.

HISTOIRE PERSONNELLE (Obs. n° 7)

Soeur cadette de la précédente ; aspect clinique, radiologique, biologique superposables.

O B S E R V A T I O N N° 8

LEROY J.G. et Coll. 1971 (88)

Elle concerne une fille, M.P., née en mars 1968.

ANTECEDENTS FAMILIAUX

Parents non consanguins, d'origine anglaise et finlandaise.

Fratrie : une soeur aînée (cf obs. n° 9).

HISTOIRE PERSONNELLE

EXAMEN

L'affection est reconnue à l'âge de quinze mois devant l'association d'une hypotrophie staturo-pondérale avec arrêt de croissance à 1 an, d'un syndrome dysmorphique avec traits grossiers et blocages articulaires, d'un retard psychomoteur massif : le contrôle de la tête n'est pas acquis à 15 mois. L'examen ophtalmologique trouve des opacités cornéennes, le fond d'oeil est normal.

SIGNES RADIOGRAPHIQUES

Dysostose multiple évidente à 15 mois.

MUCOPOLYSACCHARIDES URINAIRES : normaux.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Rein : les cellules épithéliales des glomérules présentent une surcharge cytoplasmique spumeuse claire - PAS : +.

CULTURE DE FIBROBLASTES

Cellules à inclusions volumineuses, réfringentes, non métachromatiques au bleu de toluidine.

O B S E R V A T I O N N° 9

LEROY J.G. et Coll. 1971 (88)

Elle concerne une fille, B.P.

ANTECEDENTS FAMILIAUX : soeur aînée de la précédente.

HISTOIRE PERSONNELLE

EXAMEN Est considérée comme porteuse d'une gangliosidose généralisée à G M 1 et présentée comme telle par GELLIS et FEINGOLD en 1969.

La notion de mucopolidose type II chez une soeur invite à réviser le diagnostic.

Décès à 2 ans 10 mois.

SIGNES RADIOGRAPHIQUES

Ils font l'originalité de l'observation avec présence, dès la période néonatale, d'une ostéoporose majeure avec irrégularités métaphysaires et dysgénésie épiphysaire. A 6 mois, modelage des os longs sur un mode massif et trapus et évolution vers la dysostose multiple, analogue à la maladie de Hürler.

O B S E R V A T I O N N° 10

LEROY J.G. et Coll. 1971 (88)

Elle concerne une fille, S.V.

ANTECEDENTS FAMILIAUX

Parents non consanguins, d'origine irlandaise.

Fratrie : un frère et une soeur plus âgés, normaux.

HISTOIRE PERSONNELLE

Evolution clinique et radiographique identique à une gangliosidose à G M 1 (GELLIS et FEINGOLD, 1969). Examen ophtalmologique normal. Décès à 3 ans 6 mois.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Mise en évidence de cellules conjonctives spumeuses, surchargées d'un matériel PAS + au niveau de l'endocarde, du poumon, de la rate, des espaces portes du foie, des surrénales, de l'aorte. Présence, dans les cellules épithéliales glomérulaires du rein, d'une surcharge cytoplasmique également PAS +.

CULTURE DE FIBROBLASTES : cellules à inclusions.

ACTIVITES ENZYMATIQUES TISSULAIRES

Cerveau : β galactosidase abaissée à 25 % du taux normal ;
 β glucosidase augmentée à 200 %.

O B S E R V A T I O N N° 11

EECKELS R. et Coll. 1970 (43)

Elle concerne un garçon, J.B.

ANTECEDENTS FAMILIAUX : sans particularité.

HISTOIRE PERSONNELLE : naissance prématurée.

EXAMEN A l'âge de 1 an, association d'une encéphalopathie sévère, d'une hypotrophie staturo-pondérale importante (P = 4,400 kg, T = 58 cm), d'une dysmorphie crânio-faciale avec incurvation des membres inférieurs. Opacité cornéenne dont l'existence est connue depuis l'âge de 5 mois.

SIGNES RADIOGRAPHIQUES

Retard de l'âge osseux (3 mois pour 1 an d'âge réel). Remaniements des métaphyses en cupules, aspect feuilleté de la corticale, ostéoporeuse intense, dysgénésie épiphysaire. Densification de la base du crâne.

SIGNES HEMATOLOGIQUES : lymphocytes vacuolés.

MUCOPOLYSACCHARIDES URINAIRES : normaux.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Foie : examen ultrastructural : inclusions polymorphes des hépatocytes.

CULTURE DE FIBROBLASTES : cellules à inclusions particulières.

ACTIVITES ENZYMATIQUES TISSULAIRES

Foie : β galactosidase à la limite de la normale.

O B S E R V A T I O N N° 12

TONDEUR M. et Coll. 1971 (171)

Elle concerne un garçon.

ANTECEDENTS FAMILIAUX

- Parents non consanguins, d'origine marocaine.
- Fratrie : six frères et soeurs normaux.

HISTOIRE PERSONNELLE

- Grossesse normale ;
- Naissance à terme ;
- Dès les premiers jours de vie sont notés la dysmorphie faciale, un rétrécissement de la cage thoracique. Le développement psychomoteur n'est pas satisfaisant.

EXAMEN à l'âge de 1 an, où l'affection est reconnue :

Retard psychomoteur avec régression secondaire ; dysmorphie crânio-faciale, microcéphalie avec brachycéphalie, front étroit ; hypertrophie gingivale ; dystrophie thoracique, hypotrophie staturo-pondérale sévère. Peau épaisse et tendue. Pas d'hépatosplénomégalie. Examen ophtalmologique normal.

SIGNES RADIOGRAPHIQUES

Retard de maturation osseuse ; ostéoporose généralisée ; remaniements morphologiques ayant à 1 an, l'aspect d'une dysostose multiple évoluée.

SIGNES HEMATOLOGIQUES : nombreux lymphocytes vacuolés.

MUCOPOLYSACCHARIDES URINAIRES : normaux.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE : analyse du foie, du rein, du cerveau et de la peau.

En microscopie optique : vacuolisation du cytoplasme des hépatocytes et des cellules de Küpffer du foie, des cellules épithéliales et endothéliales des glomérules rénaux.

Histochimie : la mise en évidence de mucopolysaccharides n'est possible qu'au niveau de cellule mastocyte-like de la peau selon la technique :

- fixation formol neutre, tampon phosphate-pH 8
- inclusion en paraffine
- coloration PAS ; bleu alcian à pH 0,5 et 2,5 ; PAS-bleu alcian à pH 0,5 et 2,5 ; bleu de toluidine ; High-iron-diamine (HID).

Microscopie électronique

- Inclusions pléiomorphes des hépatocytes et des cellules de Küpffer ;

- Inclusions à matériel peu dense des cellules épithéliales des glomérules rénaux ;
- Inclusions des cellules nerveuses, des astrocytes et des cellules périthéliales.

CULTURE DE FIBROBLASTES

Cellules à inclusions non métachromatiques, colorées par le PAS et le rouge soudan, ayant une forte activité phosphatasique acide. Structure pléiomorphe en microscopie électronique. Incorporation anormalement grande du S_{35} ; activités basses des hydrolases acides.

ACTIVITES ENZYMATIQUES TISSULAIRES

Foie : diminution de la β galactosidase. Hyperactivité β galactosidase et β xylosidase.

O B S E R V A T I O N N° 13

WIESMANN U.N. et Coll. 1971 (175)

ANTECEDENTS FAMILIAUX

Parents normaux.

Culture de fibroblastes d'une biopsie cutanée de la mère révélant des activités enzymatiques à 50 % des taux normaux.

HISTOIRE PERSONNELLE

EXAMEN Dysmorphie, retard psychomoteur, hernies multiples. Pas d'hépatosplénomégalie.

SIGNES RADIOGRAPHIQUES

Evoquant la dysostose multiple de la maladie de Hürler.

SIGNES HEMATOLOGIQUES

lymphocytes vacuolés du sang périphérique et de la moelle osseuse.

MUCOPOLYSACCHARIDES URINAIRES : normaux

CULTURE DE FIBROBLASTES

- Cellules à inclusions
- Activités enzymatiques lysosomiales abaissées sauf la phosphatase acide ; activités enzymatiques non lysosomiales (lactico-deshydrogénase, malique deshydrogénase) normales.
- Activités enzymatiques lysosomiales du milieu de culture des fibroblastes élevées par rapport aux cultures témoin de sujets normaux.
- La somme de ces deux activités pour chaque enzyme est environ de 50 % de celle des fibroblastes normaux.

O B S E R V A T I O N N° 14

LAPLANE R. et Coll. 1972 (9)

Elle concerne un garçon.

ANTECEDENTS FAMILIAUX

- Parents consanguins (cousins 1er degré).
- Fratrie : un frère décédé à 6 mois dans un tableau de pneumopathie présentant une chondrodystrophie analogue à l'observation rapportée.

HISTOIRE PERSONNELLE

- Grossesse normale.
- Naissance à terme. Retard de croissance intrautérin (P = 2,370 kg ; T = 47 cm).

HOSPITALISATION DES LA NAISSANCE

EXAMEN

Dysmorphie avec traits grossiers, dystrophie thoracique ; hépatosplénomégalie ; pieds bots varus ; stagnation pondérale. Décès à 1 mois 1/2 par troubles respiratoires.

SIGNES RADIOGRAPHIQUES

Elargissement des os longs, décollement périosté, bandes claires métaphysaires.

SIGNES HEMATOLOGIQUES

25 à 30 % de lymphocytes vacuolés dans le sang périphérique et la moelle osseuse ; thrombopénie avec amégacaryocytose médullaire.

MUCOPOLYSACCHARIDES URINAIRES : normaux.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

- Foie : infiltrat lymphoplasmocytaire des espaces portes et des sinusoides par des cellules de surcharge PAS +.
- Rein : cellules épithéliales glomérulaires (podocytes) à cytoplasme spumeux, volumineux, clair contenant un matériel PAS +.

ACTIVITES ENZYMATIQUES TISSULAIRES

Foie : diminution de β galactosidase et α arabinosidase.

O B S E R V A T I O N N° 15

de MONTIS G. et Coll. 1972 (34)

Elle concerne un garçon, C.B., né le 13 décembre 1968.

ANTECEDENTS FAMILIAUX

Parents non consanguins.

Fratrie : 9e enfant d'une fratrie de 10. Trois enfants présentaient un syndrome dysmorphique associé :

- chez le 3e, à une chondrodystrophie ; décès à 11 mois, de pneumopathie ;
- chez le 5e, à des hernies ; décès à 1 mois de pneumopathie ;
- chez le 7e, né prématuré (P = 2,360 kg), à un retard psychomoteur et une hypotrophie staturo-pondérale ; décès à 6 mois.

HISTOIRE PERSONNELLE

Plusieurs infections respiratoires surviennent dans la première année où le syndrome dysmorphique et le retard mental sont notés.

HOSPITALISATION A 18 MOIS

EXAMEN Retard psychomoteur très important ; microcéphalie. Hypotrophie majeure (P = 6,100 kg ; T = 65,5 cm). Dysmorphie faciale avec traits lourds ; peau des joues et du corps infiltrée, ne pouvant être pincée ; cyphose dorso-lombaire ; hernies multiples et volumineuses ; limitation des mouvements articulaires ; pas d'hépatosplénomégalie. Opacités cornéennes avec fond d'oeil normal. Décès à 2 ans 1 mois.

SIGNES RADIOGRAPHIQUES

A 18 mois, dysostose multiple évoquant une maladie de Hürler très évoluée.

SIGNES HEMATOLOGIQUES : lymphocytes vacuolés dans le sang et la moelle.

MUCOPOLYSACCHARIDES URINAIRES : normaux à 12,56 mg/l, soit C/Cr 50,24.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE :

- Microscopie optique : discrète vacuolisation des hépatocytes, le cytoplasme étant mal coloré par le carmin de Best et faiblement par la coloration de Hotchkiss, c'est-à-dire que l'on ne peut pas affirmer la surcharge en mucopolysaccharides.

- Microscopie électronique : inclusions pléiomorphes des hépatocytes et des cellules de Küpffer ; inclusions à contenu peu dense des cellules épithéliales des glomérules rénaux (podocytes). Toute inclusion étant limitée par une unité membranaire.

CULTURE DE FIBROBLASTES

Inclusions cytoplasmiques non métachromatiques et d'aspect polymorphe et osmophile en microscopie électronique.

ACTIVITES ENZYMATIQUES TISSULAIRES

Foie : β galactosidase à la limite inférieure de la normale, α arabinosidase normale ; autres activités augmentées.

O B S E R V A T I O N N° 16

CHRISTIAENS et Coll. 1964
WALBAUM R. et Coll. 1972 (173)

Elle concerne un garçon, N.B.

ANTECEDENTS FAMILIAUX

- Parents consanguins (cousins au 2e degré).
- Fratrie : un mort ; une soeur normale.

HISTOIRE PERSONNELLE : Naissance à terme (P = 2,800 kg).

HOSPITALISATION A 6 MOIS 1/2

EXAMEN Hypotrophie ; syndrome dysmorphique avec traits du visage lourds, peau anormalement dure, hypertrophie gingivale, thorax étroit, cyphose, hernies et limitations des mouvements articulaires. Hépatomégalie. Rate normale. Retard psychomoteur. Opacité cornéenne. Décès à 20 mois.

SIGNES RADIOGRAPHIQUES

Os trapus, massifs. Dysgénésie épiphysaire. Dysplasie périostale des fémurs.

SIGNES HEMATOLOGIQUES

- 20 % de lymphocytes vacuolés et 30 % de monocytes vacuolés ; les mononucléaires contiennent aussi quelques rares inclusions ;
- 16 % de cellules plasmocytoïdes médullaires contenant des vacuoles de 1 à 3 microns.

MUCOPOLYSACCHARIDES URINAIRES : normaux.

6 mg exprimés en acide glycuronique avec fractions normales de dermatan sulfate, héparan sulfate et acide hyaluronique.

Pas d'étude anatomique, ni de culture de fibroblastes.

O B S E R V A T I O N N° 17

WALBAUM R. et Coll. 1972 (173)

Elle concerne une fille.

ANTECEDENTS FAMILIAUX

- Parents consanguins. Dosage des activités des hydrolases leucocytaires normales.
- Fratrie : 2 enfants sains ; 3 enfants atteints.

HISTOIRE PERSONNELLE

Naissance à terme. Retard de croissance intrautérin (P = 2,400 kg).

HOSPITALISATION DES LA NAISSANCE

EXAMEN Dysmorphie faciale s'accroissant dès les premiers mois, peau épaissie, pas d'hépatosplénomégalie. Hypotrophie staturo-pondérale. Détérioration rapide de l'état psychomoteur (dès le 1er mois). Opacités cornéennes apparues à 8 mois.

SIGNES RADIOGRAPHIQUES

Aspect de dédoublement périosté et de remaniements métaphysaires initiaux suivis de déformation analogue à la dysostose multiple.

SIGNES HEMATOLOGIQUES : 20 % de lymphocytes vacuolés et de lymphocytes à inclusions.

MUCOPOLYSACCHARIDES URINAIRES : normaux à 6 mg/l.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE : mêmes constatations que l'observation n° 12.

CULTURE DE FIBROBLASTES : cellules à inclusions non métachromatiques.

ACTIVITES ENZYMATIQUES TISSULAIRES

- Foie : galactosidase diminuée à 23 % du taux normal.
- Leucocytes : activité des hydrolases acides diminuée
- Plasma : ces mêmes activités sont très augmentées (cf tableau n° 2).

O B S E R V A T I O N N° 18

WALBAUM R. et Coll. 1972 (173)

Frère aîné de la précédente. Dysmorphie hùrlérienne, signes radiographiques identiques dans la période néonatale. Décès à l'âge de 2 mois.

O B S E R V A T I O N N° 19

BRAULT A. et Coll. (13)

HISTOIRE PERSONNELLE

- Grande encéphalopathie ; dysmorphie franche.
- Mucopolysaccharides urinaires normaux.
- Culture de fibroblastes : cellules à inclusions.

CHAPITRE II

S E M E I O L O G I E D E L A M U C O L I P I D O S E T Y P E I I =====

Il n'est possible d'accéder au diagnostic de cette affection qu'après avoir recueilli une série d'arguments cliniques et biologiques dont finalement aucun ne paraît spécifique, s'il est pris isolément. Toutefois, l'analyse des éléments séméiologiques des observations de la littérature justifie la description de ce cadre nosologique et nos deux observations personnelles paraissent bien en faire partie.

La description proposée réunit l'ensemble des données selon le schéma suivant :

- I Signes cliniques
- II Signes ophtalmologiques
- III Signes radiographiques
- IV Signes hématologiques
- V Evaluation des mucopolysaccharides urinaires
- VI Aspect histo-pathologique
- VII Approche biochimique
- VIII Considérations génétiques

I - LES SIGNES CLINIQUES

1 - EVOLUTION DE LA GROSSESSE

La grossesse se déroule le plus souvent sans aucun incident (19 observations sur 21). Deux anomalies, non spécifiques, sont toutefois signalées : une néphropathie oedémateuse et albuminurique dans le dernier trimestre, traitée par les diurétiques (obs. n° 1) ; une hémorragie du troisième mois ayant cessé rapidement (obs. n° 2). L'accouchement est en règle non dystocique.

L'hypotrophie foetale est très souvent marquée. LEROY note un poids de naissance moyen de 2,450 kg après analyse de 8 observations (obs. n° 1, 2, 5, 6, 7, 8, 9, 10). Un retard de croissance intrautérin avec poids égal ou inférieur à 2,400 kg chez des enfants nés à terme est le fait des observations 1, 2, 14, 17 et II. Au total, environ la moitié des enfants porteurs de la maladie a présenté un défaut de développement in utero dont le mécanisme n'est pas clairement établi. La constatation, dans certaines observations privilégiées, d'anomalies squelettiques intenses dès la période néonatale, témoigne de la sévérité des troubles métaboliques et de leur retentissement vraisemblable sur la croissance pendant la vie intrautérine.

2 - HYPOTROPHIE STATUROPONDERALE

Les trois observations d'enfants décédés dans les premières semaines de vie (obs. n° 14, 18 et II) montrent une stagnation pondérale parfaite.

L'hypotrophie est certes aggravée dans les premiers mois par les difficultés alimentaires et les infections respiratoires que présentent volontiers ces enfants, mais la maladie elle-même retentit très tôt sur la croissance. Dès le sixième mois, le retard de taille confine à la 2e déviation standard, entre 6 et 9 mois, la courbe de croissance présente une cassure franche et le gain de taille est pratiquement nul après l'âge de 1 an. La stature maxima atteinte sera invariable même lors des évolutions prolongées : le nanisme est sévère, se situant entre

70 et 75 cm. L'évolution pondérale est analogue, le poids restant stationnaire depuis l'âge de 1 an (7 à 9 kg).

Quant à l'évolution du périmètre crânien, elle reste en "relative harmonie" avec celle de la taille. Il n'est jamais mentionné d'hydrocéphalie, une microcéphalie est notée dans trois observations (obs. n° 4, 11 et 12). Le développement crânien maximum n'excède jamais 45 cm dans les évolutions les plus longues, ce qui permet bien de parler de microcéphalie.

3 - LE SYNDROME DYSMORPHIQUE

Deux caractères dominant : la précocité de la dysmorphie faciale et l'air de famille que présentent ces enfants.

- Parmi les signes précoces, observés dès les premières semaines de vie, certains sont évocateurs, telle la laideur du visage avec traits grossiers (obs. n° 9, 14, 17, 18 et II), l'aspect infiltré de la peau (obs. 1, 12, 15, 16, 17) ; d'autres doivent amener à une certaine vigilance : hernies inguinales associées à une hernie ombilicale et un diastasis des droits de l'abdomen, anomalies orthopédiques pieds bots ou luxation de hanche, rétrécissement de la cage thoracique. Dans six observations (obs. n° 9, 11, 14, 17, 18 et II) ces signes associés mettent, avec l'aide d'examen complémentaires simples, sur la voie du diagnostic.

- Tous les enfants qui atteignent l'âge de 6 mois ont un aspect évocateur :

. les modifications du revêtement cutané sont très souvent citées (obs. n° 1, 2, 12, 15, 16, 17 et I). La peau, sans hirsutisme exagéré, a un aspect tendu, remarqué dans l'observation n° 1 par les parents eux-mêmes. Le visage, concerné en premier lieu, prend un aspect scléreux, ferme, dur au toucher, en particulier au niveau des fosses temporales et des joues. Tous les reliefs sont épaissis et la laideur des traits accentuée. Tout le corps est revêtu d'une peau que l'on ne peut pincer et qui constitue un carcan aggravant les blocages articulaires. L'évolution ne modifie pas cet aspect de la peau. Les cheveux sont secs, ternes, cassants, clairsemés, blonds ou blancs argentés.

Des lésions purpuriques sont décrites dans la période néonatale (obs. n° 14 et II) en rapport avec une thrombopénie confirmée (obs. n° 14) et ayant persisté jusqu'au décès (à 1 mois 1/2). Des télangiectasies du visage sont rapportées dans quatre observations (obs. n° 1, 2, 15 et I) et paraissent avoir valeur de signe de l'affection. L'existence d'angiome tubéreux du visage et du tronc semble plus banale et moins fréquente.

. La dysmorphie crânio-faciale est assez proche du gargoylisme dans sa composante faciale, alors qu'elle en diffère par la forme du crâne.

Le faible développement de la boîte crânienne consiste en une brachycéphalie franche avec front étroit, haut et suture métopique saillante, bosses pariétales trop marquées (obs. n° 1, 2, 8, 9, 10, 12, 15 et I) ; le défaut de maturation du squelette associé au decubitus prolongé, contribue certainement à la plagiocéphalie postérieure qui accentue encore cette brachycéphalie. La région du vertex est aplatie et prend un aspect triangulaire à pointe antérieure.

L'aspect du visage ne peut échapper. Parfois évocateur dès les premiers jours de vie, il l'est toujours à partir de 6 mois où les traits deviennent lourds et grossiers. La dysmorphie faciale peut toutefois être minime (obs. n° 6 et 7). Sous un front haut, étroit, les arcades sourcilières sont plus marquées. Une dépression sus-orbitaire souligne inconstamment une bosse frontale un peu saillante. L'ensellure nasale est aplatie, accusée parfois par un épicanthus. Les paupières sont épaisses et bouffies. Le bout du nez est "tout rond" et les orifices narinaux, de plus en plus largement ouverts vers l'avant, laissant sourdre un jetage mucopurulent abondant et quasi permanent. La bouche est large, limitée par des lèvres épaisses, éversées, longues (surtout la supérieure). Elle est tout entière occupée par une grosse langue et les gencives hypertrophiées (sauf obs. n° 6 et 7) paraissent "gêner" l'éruption dentaire qui est de mauvaise qualité. Le palais osseux est plat, peu profond. Le menton est petit, en retrait. Les oreilles sont très grossières, basses implantées et souvent obliques : l'hélix est épaissie, grossière ; le lobule antitragus très volumineux. Le cou enfin, est très court.

Ce visage grossier, infiltré est inerte, peu mobile et la dysmorphie confère à tous ces enfants un certain "air de famille" qui ne peut échapper au premier coup d'oeil.

. Au niveau du tronc

L'étroitesse du thorax, avec protusion sternale et dépression sous-mammaire, visible dès la naissance, est certainement un des facteurs favorisant dans les détresses respiratoires néonatales d'issue fatale (obs. n° 14, 18 et II).

En contraste, l'abdomen devient de plus en plus volumineux vers 15-18 mois. Il est déformé par les hernies inguinales et ombilicales de la ligne blanche et sa paroi est très hypotonique. La gibbosité ne frappe guère avant 9-10 mois, lorsque l'âge d'acquisition de la station assise est dépassé, à 18 mois, l'angulation devient très importante dans toutes les observations, en général de siège dorso-lombaire ou lombaire haut.

. Les blocages articulaires progressifs, apparaissent également tôt. Le défaut de mobilité des épaules laisse les bras en abduction le long du corps ; la limitation de flexion et d'extension des coudes peut gêner l'habillage du nourrisson. A 1 an, toutes les grosses articulations sont atteintes par un déficit de 30° à 40° dans la flexion-extension complète. Les doigts sont alors rétractés en griffe irréductible. La limitation des mouvements de la hanche est en outre liée à une luxation coxofémorale mentionnée dans toutes les observations. Ces raideurs articulaires peuvent donner une fausse impression d'hypertonie segmentaire des membres. Lorsque l'enfant atteint l'âge de 5 à 6 ans, ce qui est exceptionnel, la station debout n'est péniblement tenue avec appui qu'au prix d'une attitude simiesque bien affligeante.

4 - LES SIGNES DE SURCHARGE VISCERALE

Dans 20 observations où il est fait état du volume des viscères abdominaux, dix fois (obs. n° 1, 2, 5, 6, 7, 12, 13, 17, 18 et I) l'absence de modification significative du volume hépatique et splénique est précisée. Une hypertrophie modérée du foie est le fait de 7 observations (obs. n° 3, 4, 8, 9, 10, 14, 16). Dans un seul cas, l'hépatomégalie est notée monstrueuse (obs. n° 11). Il semble bien que la surcharge

hépatique reste cliniquement peu marquée. La moitié des observations (obs. n° 1, 2, 5, 6, 7, 12, 13, 16, 17 et 18) ne comporte pas de splénomégalie. Dans deux observations (obs. n° 11 et II), la rate est très hypertrophiée. Dans deux cas (obs. n° 15 et I), elle est de volume variable en fonction des épisodes infectieux répétés. Il n'est jamais fait mention d'hypertension portale.

5 - LES SIGNES NEUROLOGIQUES

Ils sont dominés par une encéphalopathie de révélation secondaire et qui conduit à une régression psychomotrice régulière. Les quatre observations (obs. n° 14, 17, 18 et II) de nouveau-nés comportent des signes de souffrance cérébrale aiguë, dont l'évolution ne peut être appréciée compte tenu de la rapide issue fatale. L'encéphalopathie anoxique liée à la détresse respiratoire augmente certainement la gravité du tableau. Dans onze observations (obs. n° 1, 2, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 15, 16 et I) l'arrêt du développement survient entre le 3e et le 6e mois. Après la naissance, l'enfant est souvent considéré comme normal le ou les deux premiers mois, il acquiert le sourire-réponse puis par la suite devient trop calme, placide, l'intérêt à l'entourage et les réponses aux stimulations extérieures sont très limités, voire absents, sans qu'il paraisse exister de déficit sensoriel. Le contrôle de la tête sera toujours faible, l'enfant reste immobile lorsqu'on le place en procubitus, il ne se retourne pas. La station assise n'est jamais acquise. L'hypotonie axiale est toujours considérable et une scoliose s'ajoute à la cyphose. La station debout n'est pratiquement jamais atteinte. Seules trois observations font état d'une déambulation possible avec appui, considérablement gênée de surcroît par les raideurs articulaires (obs. n° 1, 6 et 7). L'hypotonie segmentaire est toujours notée dans les observations bénéficiant d'un certain recul (2 à 8 ans). L'enfant est grabataire, membres demi-fléchis, l'atrophie musculaire devient considérable à 2-3 ans intéressant les muscles des membres et du tronc. Le handicap créé par les déformations squelettiques, les raideurs articulaires et l'encéphalopathie est considérable. A partir de 1 an, l'enfant devient indifférent, n'attrape plus les objets ; le langage est nul (quelques syllabes parfois redoublées) ; la voix est rauque. Au total, le retard psychomoteur, qui peut être un signe d'appel, est dé-

jà marqué à l'âge de 6 mois est toujours associé à la dysmorphie. Il n'a pas été possible de mettre en évidence de syndrome neurologique précis ; l'enregistrement électroencéphalographique n'apporte aucun élément spécifique. La survenue de convulsions n'est signalée que dans les évolutions terminales, en particuliers elles accompagnent des syndromes infectieux sévères avec hyperthermie.

6 - LES SIGNES PULMONAIRES ET CARDIAQUES

Les épisodes infectieux intercurrents de l'appareil respiratoire précoces, fréquents, sont un facteur d'aggravation de l'évolution spontanée de la maladie. Ils amènent souvent la révélation de l'affection dans la période néo-natale (obs. n° 14 et II) ou dès les premiers mois de la vie (obs. n° 12, 15 et I). Dans quinze observations, l'infection des voies aériennes supérieures est à peu près continue. La fréquence et la gravité des bronchopneumopathies marquent l'évolution de la mucopolysaccharidose type II. Plusieurs facteurs favorisent cette atteinte pulmonaire : la survenue de troubles de la déglutition et de fausses routes, la dystrophie thoracique avec hypotonie musculaire, le decubitus permanent. Les aspects radiographiques ne sont pas spécifiques. L'analyse des moyens de défense du poumon n'a pas, à ce jour, révélé de déficit précis.

L'association d'une note cardiaque est certaine mais sa nature exacte encore mal précisée. Il est à plusieurs reprises fait état d'anomalies de l'auscultation avec détection d'un souffle systolique perçu après l'âge de 1 an. L'analyse des clichés thoraciques mentionne à plusieurs reprises une cardiomégalie ; une défaillance cardiaque est souvent associée aux bronchopneumopathies, ce qui est bien banal. La surcharge tissulaire existe (cf anatomie pathologique) mais il est difficile de préciser son rôle dans le déterminisme des troubles cardiaques. Les enregistrements électrocardiographiques ne révèlent aucune anomalie en dehors des épisodes aigus (obs. n° I et II). Il semble bien que l'atteinte cardiaque puisse être tenue pour responsable de deux évolutions fatales (obs. n° 12 et I).

7 - EVOLUTION

Il est possible d'envisager, selon la durée de survie, deux types d'évolution.

Trois observations (obs. n° 14, 18 et II) concernent des nouveau-nés dont la dysmorphie est évidente et qui décèdent respectivement après 6, 8 et 3 semaines de survie dans un tableau de détresse respiratoire. On peut inclure dans ce groupe (cf enquête génétique) un garçon (frère de l'obs. n° 15) présentant une dysmorphie faciale et des hernies qui est décédé à 4 semaines.

Au cours des évolutions prolongées, le tableau clinique est toujours caractéristique et complet à l'âge de 1 an : hypotrophie, dysmorphie et retard mental. L'issue fatale par défaillance cardio-respiratoire aiguë survient entre 1 et 8 ans dans treize observations sur dix-sept. La plus grande fréquence des décès (9 enfants) est enregistrée entre 18 mois et 3 ans. Quatre enfants seulement atteignent ou dépassent l'âge de six ans. L'identification de ces deux groupes, forme fatale dans la période néonatale, forme évoluant quelques années, ne paraît pas justifier actuellement la description de types différents de la maladie. L'intervention de facteurs extérieurs satisfait mieux si l'on considère que dans une même fratrie et chez des enfants de mêmes parents, il a été observé ces deux évolutions (obs. n° 15, 17, et 18 - obs. n° I et II).

II - S I G N E S O P H T A L M O L O G I Q U E S

De réalisation toujours délicate, l'examen ophtalmologique complet, apporte de précieux renseignements sur l'état de la cornée et de la rétine.

Dans les 21 observations explorées, aucune anomalie rétinienne macroscopiquement visible n'a été mise en évidence. En particulier, il n'est jamais fait mention de tache maculaire rouge cerise bien caractéristique des gangliosidoses. Dix-huit observations comportent des examens répétés du fond d'oeil et confirment que ce dernier ne s'est jamais modifié en cours d'évolution.

L'examen à la lampe à fente donne des résultats plus discutés et chez dix enfants, il est mis en évidence des modifications analogues à celles de la maladie de Hürler. Les opacités cornéennes sont d'apparition

secondaire, absentes à la naissance (certaines observations familiales incitaient à leur recherche chez le nouveau-né), elles apparaissent vers 5-6 mois dans la plupart des cas. L'aspect opalescent de la cornée est lié à l'existence de dépôts fins, multiples, en poussière blanchâtre qui occupent toute l'épaisseur de la cornée. Cette opalescence ne gêne pas l'appréciation de l'état du fond d'oeil. Il faut noter que dans cinq observations (obs. n° 1, 2, 5, 6, 7), cet aspect n'est pas retrouvé malgré la répétition des examens. Ce fait est à rapprocher de l'évolution clinique prolongée de ces cinq enfants. En outre, deux d'entre eux présentaient des signes radiographiques moins accusés. Au total, ces variations de l'expression clinique peuvent faire évoquer l'hétérogénéité possible des cas rapportés.

III - S I G N E S R A D I O G R A P H I Q U E S

Toutes les observations révèlent des anomalies, certaines non détaillées sont au moins présentées comme une dysostose multiple telle qu'elle est reconnue dans la maladie de Hürler. Ce n'est pas là le moindre élément qui permette de rapprocher ces observations des mucopolysaccharidoses. Avec les données morphologiques et hématologiques, les modifications du squelette ont contribué à faire inclure, initialement, la mucopolipidose type II dans le groupe dit pseudo-Hürler. Deux caractères ressortent de l'analyse des documents présentés à propos de quinze observations (obs. n° 1, 2, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17, et I, II) : en premier lieu, les anomalies de maturation, de structure et de morphologie, en second lieu, l'aspect évolutif des modifications observées.

- LE RETARD DE MATURATION OSSEUSE

Il est précisé dans deux dossiers (obs. n° 11 et I). Les données d'autres observations, où la détermination ne peut être qu'approximative au vue de l'iconographie présentée, sont concordantes.

Les points épiphysaires, décrits à la naissance, sont toujours retrouvés chez les nouveau-nés à terme. Par la suite, l'âge osseux est de 3 mois pour 15 mois d'âge chronologique dans l'observation n° 11 ;

l'évolution de l'observation n° I montre un décalage précoce avec, dès 3 mois, une ossification en retard par rapport à la maturation moyenne du poignet et du pied, l'âge osseux ne dépassant pas 9 mois dans ce cas. Ces données sont à rapprocher des modifications de structure osseuse, à tous les niveaux du squelette et traduisent bien un arrêt de maturation.

- ASPECT RADIOGRAPHIQUE CHEZ LE NOUVEAU-NE

L'aspect du squelette impressionnant paraît actuellement spécifique de deux maladies de surcharge très voisines : la mucopolidose type II et la gangliosidose à GM1 type I.

Il s'agit en premier lieu, d'un défaut de minéralisation généralisé. Les modifications des os plats (côtes et bassin) et des os des membres sont les plus évidentes. La texture de l'os est complètement remaniée. Il n'est pas possible de distinguer les travées osseuses. Les corticales sont d'une extrême minceur, réduites à un très fin liseré. Les contours osseux sont mal définis, du fait de l'existence d'appositions périostées et la morphologie des os s'en trouve remaniée avec diaphyse paraissant massive mais d'une fragilité extrême. Aux lésions diaphysaires s'associent des modifications métaphysaires revêtant un aspect élargi avec une irrégularité des surfaces métaphysaires qui débordent en bec sur les côtés. L'aspect flou, gommé, de ces terminaisons osseuses est souligné par un liseré de calcifications ponctuelles à disposition arciforme concave vers l'articulation. Les noyaux épiphysaires existant dès la naissance sont dysgénétiques : assez volumineux, à limite peu nette, leur trame prend un aspect de verre dépoli comme pour la diaphyse ; en outre, quelques points d'ossification accessoires leur confèrent un aspect "ponctué" toutefois différent de la dysplasie avec "épiphyses ponctuées", surtout au niveau du tarse. Ces os fragiles sont facilement cassés lors de l'accouchement ou des manipulations de l'enfant (obs. n° II)

Une observation privilégiée a pu montrer l'évolution de cette ostéomalacie diffuse de la période néo-natale vers un aspect de dysostose multiple de type hürliérien. Très rapidement en effet, le squelette tout entier se modifie.

- ASPECT RADIOGRAPHIQUE CHEZ LE NOURRISSON

- Au niveau du crâne, la brachycéphalie est toujours évidente. Le défaut de développement de la base est en partie à l'origine de cette déformation en tour. La fermeture de l'angle de Welker imprime à la base, une cyphose accentuée, l'obliquité des étages antérieur et moyen est exagérée, la fosse postérieure est très peu développée. Un certain degré d'épaississement du diploë et de densification de la base du crâne est habituel.

- Au niveau du rachis, les déformations sont précoces. L'analyse attentive des clichés de la colonne montre, dès l'âge de 1 mois, une morphologie anormale du corps vertébral de L₂ (obs. n° I) avec défaut de l'angle antéro-supérieur qui préfigure les modifications caractéristiques de la dysostose de Hürler. Dans les premiers mois, se constitue l'aspect vertébral typique. Le corps vertébral des dernières dorsales et des premières lombaires ne se développe pas et le diamètre antéro-postérieur devient de plus en plus réduit par comparaison au corps sus et sous-jacent, l'angle antéro-supérieur manque et la vertèbre prend un aspect de rostre ou de bec. Le diamètre transversal est moins affecté. Aux modifications des corps s'associent une hypoplasie des pédicules et des apophyses articulaires. Les disques ne paraissent pas altérés. Les lésions maxima siègent le plus souvent en L₂ et sont moindres en D₁₂, L₁, L₃ et L₄. A la cyphose s'associe une scoliose évolutive.

- Au niveau des os des membres, la structure reste très anormale avec une texture grossière, des travées peu nettes, faiblement minéralisées. La perturbation de l'ossification périostée se traduit par les appositions visibles depuis la période néo-natale et persistant jusqu'à 18 mois (obs. n° I). Il est observé, à cet âge, un fin liseré le long de la diaphyse, créant une solution de continuité dans la structure de la corticale. Cette anomalie est en rapport avec les remaniements morphologiques des diaphyses qui deviennent trapues, massives. L'abaissement constant du rapport cortico-diaphysaire précise bien le degré d'atrophie corticale. Enfin, les os sont déformés. Aux membres supérieurs : humerus en hachette, aspect massif et perte des courbures normales du squelette de l'avant-bras, fermeture de l'angle des métaphyses avec obliquité très marquée de l'extrémité cubitale inférieure. Aux membres inférieurs : mal position du col

fémoral en valgus, développement au genou d'une véritable console tibiale interne. Le bassin est anormal avec hanches luxées, hypoplasie de l'acétabulum, des ailes iliaques, des ischions. Les altérations carpiennes et tarsiennes sont remarquables : il est nécessaire de souligner les modifications de structure osseuse qui n'atteignent nulle part ailleurs une telle intensité. Les métacarpiens et métatarsiens et les phalanges ont un aspect soufflé, la transparence est extrême, la corticale réduite à un fin liseré, les travées désorganisées, ténues. La forme des phalanges est caractéristique, en pain de sucre, les phalanges distales sont hypoplasiques. Les métacarpes et métatarses ont perdu leurs reliefs habituels et leur extrémités proximales sont effilées sauf au niveau du pouce.

- Au niveau du thorax, les côtes en palettes et les corticales sont très amincies.

En conclusion, l'évolution de cette dysostose multiple est caractérisée par sa précocité et l'aspect néo-natal est bien particulier (il correspond d'ailleurs aux enfants ayant la survie la plus brève). A la différence de la maladie de Hürler, dès l'âge de 1 mois, il existe des stigmates rachidiens et dès 1 an, les anomalies osseuses généralisées sont évidentes.

IV - S I G N E S H E M A T O L O G I Q U E S

Ils sont très particuliers et constituent parfois un signe d'orientation (obs. n° I). Dans dix-sept observations, il est fait état de modifications au niveau du sang périphérique et de la moelle osseuse.

Dans le sang, les lymphocytes présentent des vacuoles cytoplasmiques arrondies, volumineuses, nombreuses, groupées à un pôle cellulaire. Les vacuoles optiquement vides au May Grunwald Giemsa coexistent quelquefois avec des granulations rougeâtres. La cellule de Gasser, lymphocyte à vacuole centrée sur une granulation métachromatique, typique de la maladie de Hürler, n'est jamais rencontrée. Ces lymphocytes sont en nombre variable, de 25 à 60 % selon les observations et l'âge. Le taux de ces cellules anormales ne paraît pas augmenter avec l'évolution de l'af-

fection. En moyenne, il faut retenir que 25 % des lymphocytes contiennent des vacuoles.

Dans la moelle osseuse, des éléments lymphomonocytaires vacuolés sont constamment retrouvés. Il existe à ce niveau des plasmocytes dont le cytoplasme feuilleté peu dense ne revêt pas l'aspect vacuolaire franc des cellules de Buhot. Enfin, les cellules réticulaires surchargées de granulations cytoplasmiques azuro-basophiles et métachromatiques[✕] au bleu de toluidine caractéristiques des mucopolysaccharidoses ne font pas partie du tableau hématologique de l'I-Cell Disease.

Des modifications paraissent indépendantes de la surcharge cellulaire : anémie de type hypoplastique transitoire, en rapport probable avec les épisodes infectieux sévères ; leucocytose à polynucléaires contenant des inclusions qui se rapprochent plus des granulations dites toxiques que de l'anomalie d'Alder décrite dans la maladie de Hürler. Dans une observation (obs. n° 14) une thrombopénie néo-natale est mentionnée, son déterminisme n'est pas clair.

V - M U C O P O L Y S A C C H A R I D O S E S U R I N A I R E S

L'analyse de l'élimination urinaire des mucopolysaccharides constitue un élément important du diagnostic de mucopolysaccharidose. Les résultats normaux enregistrés permettent de la distinguer formellement des mucopolysaccharidoses telles qu'elles sont définies depuis Mc KUSICK et Coll., MAROTEAUX et LAMY. Dix-neuf observations font état d'une élimination normale tant sur le plan quantitatif que qualitatif. Seule l'observation n° 3 n'est pas très explicite mais l'auteur lui-même, rapproche tous les éléments cliniques et paracliniques de ce cas, du syndrome décrit par LEROY sous le nom de "I-Cell Disease". Enfin, l'observation n° II n'a pas fait l'objet de cette analyse.

Toutes les méthodes de dosage reposent sur le même principe. Les mucopolysaccharides étant des polymères de molécules di-osidiques modifiées, il suffit de déterminer la concentration d'un de ces constituants élémentaires après précipitation par un sel d'ammonium quaternaire.

✕ erratum : non métachromatiques

Le dosage de l'acide hexuronique est le plus pratiqué selon la technique de DI FERRANTE et RICH par la réaction au carbazole de DISH. Les résultats sont exprimés en mg d'acide glycuronique. Chez l'enfant, mieux que la concentration par litre ou le taux par 24 heures, le rapport de concentration de l'acide uronique à celle de la créatinine, soit C/Cr (carbazole/créatinine), donne des résultats comparables entre eux. Les normes fixées par TELLER sont, pour ce rapport, de $20,8 \pm 5,65$ à l'âge de 1 an, et l'on note une diminution progressive jusqu'à un taux normal de $7,4 \pm 3,5$ à l'âge de 12 ans. Cette méthode permet de bien apprécier les éliminations de l'acide hyaluronique, des chondroïtines sulfate 4 et 6, de l'héparan sulfate.

Le dosage du galactose entrant dans la composition du kératan sulfate est réalisé par une technique à l'anthrone ou à l'orcinol, mais du galactose d'autre origine peut interférer dans ces résultats.

Le dosage des hexosamines est possible par une variante de la réaction d'ELSON-MORGAN mais celle-ci ne permet pas la distinction d'avec les glycoprotéines, la mannose et le fucose, l'acide N-acétyl-neuraminique (NANA). Enfin, l'identification précise des différentes fractions doit être faite par chromatographie sur colonne, et l'élution réalisée par des solutions de NaCl de concentration croissante.

Quatre observations font état de données précises, les autres ne mentionnent qu'une "élimination normale" :

Numéro des observations	Résultat en mg d'acide glycuronique	C/cr	Composition
16	6 mg/24 h	?	Dermatan sulfate Héparan sulfate Acide hyaluronique
17	6 mg/l	?	?
I	19 mg/l 17 mg/l 11,5 mg/l	34 23 26	Chondroïtines sulfate 4 et 6
15	12,56 mg/l	50,24	?

Ces résultats non homogènes sont difficilement comparables, toutefois ils sont très différents de ceux obtenus dans les six types de mucopolysaccharidoses classiques, où les éliminations sont beaucoup plus importantes et où le profil chromatographique est très stéréotypé pour chacune des six affections. Ainsi, dans la mucolipidose type II, les tests de dépistage et parmi eux le plus fidèle, celui de métachromasie par la méthode de BERRY-SPINANGER, restent négatifs.

VI - A S P E C T S H I S T O P A T H O L O G I Q U E S

Les données anatomo-pathologiques ont été recueillies à partir de onze observations (obs. n° 2, 4, 8, 10, 11, 12, 14, 15, 17, I et II) après prélèvements biopsiques ou nécropsiques et dix-neuf cultures de fibroblastes (toutes les observations sauf les observations n° 14 et II). L'analyse en microscopie optique, avec les techniques usuelles, permet de reconnaître la thésaurismose et la topographie de la surcharge ; l'histo-chimie n'en a pas encore précisé clairement la nature. Par l'étude ultra-structurale, il est possible de suspecter l'origine lysosomiale de l'affection.

La mucolipidose type II apparaît comme une maladie de surcharge généralisée et dans l'atteinte viscérale on doit distinguer les lésions parenchymateuses d'une part, et celles du mésenchyme et de ses dérivés d'autre part. Elle est aussi une neurolipidose et les données concernant les lésions cérébrales encore peu nombreuses demandent confirmation. En troisième lieu, il s'agit d'une chondrodystrophie qui n'a fait l'objet que de deux études anatomiques (obs. n° I et II). Enfin, une place à part est réservée aux résultats obtenus pour les cultures de fibroblastes, cette technique représentant "LE" moyen d'étude actuel des mucopolysaccharidoses.

1 - ATTEINTE VISCERALE : LESIONS PARENCHYMATEUSES

- Au niveau du foie

La structure peut être remaniée par des infiltrats histiocytaires des espaces portes (obs. n° 15 et I). Il existe une fibrose

portale et périportale dans une seule observation mais jamais de stigmate de cirrhose. Le parenchyme hépatique est toujours remanié par une stéatose apparaissant sous forme de microvacuoles cytoplasmiques de tailles variables non systématisées, optiquement vides avec les préparations standard.

L'histiochimie apporte un argument négatif de poids en excluant la présence en quantité importante de mucopolysaccharides (obs. n° 12 et 15), affirmant par ailleurs l'existence de lipides neutres au niveau des vacuoles (obs. n° 12).

L'analyse ultrastructurale identifie deux types d'inclusions. Le plus fréquent, qui correspond probablement aux vacuoles vues en microscopie optique, est celui d'inclusions pléiomorphes. Souvent non limitées par une unité membranaire, de 0,2 à 7 microns de diamètre, elles sont constituées par une trame de fond peu dense, filamenteuse, en grande partie masquée par le matériel osmophile organisé lui-même en sphérules à centre clair ou en lamelles concentriques. Il s'agit sans doute, compte tenu des techniques de préparation et de l'aspect observé, de corps lipidiques, mais aucune déduction plus précise n'est possible quant à la nature des produits accumulés. Le second aspect, beaucoup plus rare, consiste en des inclusions claires de 0,7 à 5 microns de diamètre, limitées par une formation membranaire et analogues à celles de la maladie de Hürler. Dans l'observation n° 12, il est mentionné des structures cristalliniennes ténues à l'intérieur de ces dernières formations. Leur signification est inconnue.

Il apparaît au total que la surcharge des hépatocytes est certainement beaucoup plus lipidique que mucopolysaccharidique.

- Au niveau du rein

Les cellules épithéliales du flocculus glomérulaire présentent toujours une tuméfaction cytoplasmique manifeste. La structure spongieuse de ces cellules ne prend pas les colorants des mucopolysaccharides (obs. n° 12). Le fait que la coloration au PAS soit positive n'est pas spécifique, puisqu'aussi bien glycolipides et sphingomyéline sont révélés par ce procédé. L'étude ultrastructurale confirme la surcharge des podocytes par de très nombreuses vacuoles claires, limitées par une unité membranaire.

Leur taille est variable de 0,3 à 4 microns. Le matériel qu'elles contiennent est homogène, peu dense, en fin réseau. Il est seulement possible d'affirmer le siège lysosomal de la surcharge mais non sa nature.

Les autres cellules parenchymateuses sont normales en microscopie optique (poumon, pancréas, surrénales) ou n'ont pas été étudiées (autres glandes endocrines).

2 - ATTEINTE VISCERALE : SYSTEME RETICULO-ENDOTHELIAL

Les modifications histologiques sont diffuses et retrouvées au niveau de tous les organes. Dans trois territoires cependant, les lésions sont prédominantes : ce sont le foie, le poumon et les organes lymphoïdes.

- Les cellules de Küpffer du foie

et surtout les macrophages périsinusoïdaux et les cellules endothéliales présentent un aspect tuméfié remarquable dès l'examen optique. Toutefois, il n'existe pas d'hyperplasie du système Küpfférien et ses modifications demandent une recherche soigneuse. L'histochimie permet de montrer que les inclusions prennent le PAS d'une façon peu intense. TONDEUR (Obs. n° 12) affirme l'absence de surcharge en mucopolysaccharides. L'étude ultrastructurale a pu montrer (Obs. n° I) l'existence d'inclusions cytoplasmiques Küpffériennes claires, limitées par une structure membranaire et dont le contenu, peu dense, est en reticulum, analogue à ce qui est décrit dans les podocytes. Le même aspect a été décrit plus constamment dans les histiocytes des espaces portes où il est associé quelquefois à des inclusions osmiophiles en corps membraneux sphériques ou lamellaires, moins polymorphes que dans les hépatocytes.

- Au niveau du poumon,

Les modifications consistent en des altérations de structure liées à la prolifération de macrophages au cytoplasme tuméfié par de très nombreuses inclusions. Des cellules de ce type encombrant les lumières alvéolaires. Les formations lymphoïdes du poumon sont également concernées. La coloration par le PAS et la présence de pigment lipofuscinique font penser que ces macrophages contiennent une grande quantité de matériel lipidi-

que. Ces modifications ont certainement un rapport avec la fragilité de ces enfants vis à vis de l'infection respiratoire. Aucune étude ultra-structurale n'a été réalisée.

■ Dans les organes lymphoïdes

les cellules réticulaires des ganglions sont tuméfiées, étouffant les follicules. Dans la rate, les cordons de Bilot sont infiltrés de cellules macrophagiques tuméfiées par des inclusions PAS +. Deux nouveau-nés ont été examinés, un seul (Obs. n° 14) présentait déjà une surcharge nette.

Enfin il est difficile de systématiser les modifications observées dans les différentes cellules endothéliales : si toutes paraissent distendues en microscopie optique, le contenu des inclusions en microscopie électronique est quelquefois clair, peu dense, et plus fréquemment fait de structures lamellaires évoquant des complexes lipidiques.

3 - ATTEINTE CEREBRALE (Obs. n° 12)

A l'examen optique, les neurones, le tissu glial sont normaux. Seules les cellules endothéliales présentent des inclusions soudanophiles.

En microscopie électronique, les modifications cytologiques sont variables selon le type cellulaire.

■ Dans les neurones, les inclusions les plus nombreuses sont denses, de 0,3 à 0,8 microns de diamètre, limitées par une unité membranaire. Elles sont constituées d'un matériel granuleux fin, osmophile, coloré par le nitrate d'argent après oxydation par l'acide périodique. D'autres inclusions, moins nombreuses, sont claires, de 0,5 à 1 micron de diamètre, de structure réticulaire fine ou bien pléïomorphes de 0,3 à 1,5 micron de diamètre, à matériel lamellaire en faisceaux parallèles.

■ Les astrocytes contiennent des inclusions denses et d'autres pléïomorphes.

■ Les péricytes présentent des inclusions claires de 0,5 à 1 micron avec un matériel lamellaire identique à celui des neurones mais

plus abondamment représenté. Il n'est pas possible, actuellement, de reconnaître la figure caractéristique de l'affection ni les rapports existant entre les différents aspects.

4 - ATTEINTE SQUELETTIQUE

Les analyses sont peu nombreuses. Dans aucun des trois examens réalisés (Obs. n° I, II et 12), il n'est mis en évidence de cellules de surcharge.

Les lésions du cartilage de conjugaison sont caractéristiques d'une chondrodystrophie avec une ligne d'ossification irrégulière, bouleversée par des axes vasculaires anormaux.

L'os du nouveau-né présente à la métaphyse un aspect foetal traduisant le trouble de maturation.

5 - ATTEINTE CUTANEE - CULTURE DE FIBROBLASTES

- En microscopie optique

La structure cutanée est normale. C'est au niveau de cellules dermiques, analogues à des mastocytes, que peuvent être décelés des mucopolysaccharides en excès (Obs. n° 12) par la métachromasie du bleu de toluidine, la coloration au bleu alcian à pH 2,5 et la positivité de la coloration par le fer. L'analyse ultrastructurale montre des inclusions claires, nombreuses, à matériel peu dense, avec quelques formations membraneuses en sphérules. Ce type d'inclusions est retrouvé dans toutes les cellules de l'organisme, toutefois, ce sont les fibroblastes qui en contiennent le plus. Enfin dans tous les organes, sauf la peau, elles se trouvent associées à d'autres inclusions.

- Les cultures de fibroblastes cutanés

Elles sont à l'origine de l'individualisation de la maladie, depuis la mise en évidence d'un phénotype particulier. Deux affections présentent cette caractéristique cytologique : la mucopolipidose type II et la lipomucopolysaccharidose de SPRANGER et WIEDEMAN ou mucopolipidose type I. Dix neuf observations de mucopolipidose type II ont été étudiées par cette méthode et les résultats obtenus sont très nombreux.

. Sur le plan morphologique

Les descriptions de tous les auteurs sont superposables. LEROY observe de grandes cellules de taille supérieure à celles de HURLER, dont tout le cytoplasme est occupé par des inclusions sombres, volumineuses, réfringentes en contraste de phase, respectant le noyau et le territoire golgien juxta-nucléaire. Pour MAROTEAUX, qui a réalisé les cultures de notre observation (Obs. n° I), il existe une double population cellulaire, d'une part des fibroblastes banaux, fusiformes et d'autre part des cellules "épithélioïdes" géantes, cinq à six fois plus volumineuses. Toutes contiennent des inclusions bi-réfringentes en lumière polarisée. Enfin, pour TONDEUR, l'aspect de culture typique n'est réalisé qu'après le premier passage.

. Variation de l'aspect avec le temps de culture

Si les propriétés des cellules en culture ne sont pas altérées, il est possible d'observer quelques variations morphologiques : rappelons que TONDEUR note une plus grande homogénéité de la population cellulaire après le premier repiquage. Les inclusions sont plus nombreuses et plus nettement visibles pendant la phase logarithmique de croissance que lors de la phase stationnaire.

. Données histochimiques

La coloration par le bleu de toluidine ne montre pas de réaction métachromatique dans dix-huit observations. Celle présentée par WIESMANN fait toutefois exception. Des modifications peuvent survenir et la métachromasie des inclusions apparaître, soit après traitement par un solvant des lipides (mélange chloroforme/méthanol : 2/1), et cette constatation de MATALON est restée isolée, soit lors du vieillissement des cultures (au 8e passage pour MAROTEAUX, au 5e jour de subculture pour LEROY).

La coloration par le PAS des inclusions est intense surtout en période de croissance de la culture.

Les inclusions sont enfin très bien colorées par l'huile rouge, le soudan noir B et le bleu alcian à pH 3.

Au total, les inclusions ne contiennent certainement pas de mucopolysaccharides en grande quantité pendant la phase de croissance des

fibroblastes. Leurs affinités tinctoriales conduisent à leur attribuer une particulière richesse en lipides.

Une technique histo-enzymologique comporte une signification étiopathogénique. La coloration de GOMORI modifiée, utilisant comme substrat le β -D glycéro-phosphate (TONDEUR) ou bien l'incubation pendant une heure à 37° C dans un mélange tamponné à pH 5,3 par l'acétate 0,2 M, Mncl 2 0,0025 M avec Naphtol ASMX phosphate 0,15 mg/ml, fast blue RR sel 0,50 mg/ml (LEROY) permet de mettre en évidence une intense activité phosphatase acide au niveau des inclusions fibroblastiques. Cette donnée affirme la nature lysosomiale de ces inclusions.

. Analyse ultrastructurale

Réalisée par TONDEUR et Coll. et par HANAÏ et LEROY (53), les résultats obtenus sont en concordance. Ces auteurs mettent en évidence des organelles cytoplasmiques anormaux de 0,5 à 1 micron de diamètre limités par une unité membranaire et qui se présentent comme des lysosomes modifiés. Leur contenu est polymorphe : la matrice est claire, en fin réseau transparent aux électrons, surchargée d'éléments plus denses à disposition et morphologie variables. Il s'agit de formations granulaires denses ou de microvésicules en très grand nombre, mais souvent de figures lamellaires.

Ainsi, l'étude morphologique des fibroblastes en culture a permis de reconnaître un phénotype particulier dans le groupe des mucopolysaccharidoses, de pressentir la nature lipidique (probablement glycolipidique) de la thésaurismose, d'établir le siège lysosomal de la surcharge et par là de faire entrer cette affection dans le groupe des maladies lysosomiales par erreur innée du métabolisme.

VII - A P P R O C H E B I O C H I M I Q U E

Deux méthodes sont complémentaires dans la recherche pathogénique de l'affection : déterminer le déficit enzymatique responsable du blocage métabolique, et tenter d'apprécier la nature des produits accumulés dans les tissus.

1 - ACTIVITES HYDROLASIQUES TISSULAIRES

A la suite des travaux de HERS, des dosages d'activités hydrolasiques tissulaires et en particulier hépatiques ont été réalisés. Ces enzymes lysosomiales peuvent intervenir dans le catabolisme des molécules complexes glycoprotéiques et mucopolysaccharidiques selon des modalités encore mal précisées. Il n'a pas été possible de déterminer avec certitude le déficit responsable de la mucopolysaccharidose type II et un profil enzymatique ne peut être dégagé des différentes analyses réalisées. Dans le tableau n° 1 sont colligés les résultats obtenus dans dix observations.

Le signe le plus net est l'abaissement significatif de l'activité β galactosidase dans six observations. Un fait analogue est noté dans le syndrome de Hürler-Hunter, sans explication possible actuellement. L' α arabinosidase est abaissée dans deux observations. A l'inverse, certaines activités sont augmentées, telle l' α galactosidase (5 obs.), la phosphatase acide, la N-acétyl β D glucosaminidase (1 obs.), le β xylosidase (2 obs.). Deux déterminations des enzymes cérébrales montrent une diminution à 25 % de la normale de l'activité β galactosidase, une augmentation à 200 % de β glucosidase.

Les explorations actuelles s'orientent vers la détermination de ces mêmes activités dans les fibroblastes en culture et dans les lymphocytes. Dix observations (LEROY, SPRANGER, WIEDEMAN, TONDEUR) ont fait l'objet de ce travail et les résultats, quoique peu homogènes, permettent de retenir : un déficit complet ou presque des activités α fucosidase et β galactosidase, une importante diminution des activités β D glucuronidase α D mannosidase, des deux hexosaminidases et de l'arylsulfatase A. Par comparaison, les mêmes activités mesurées dans le milieu de culture ont été évaluées par WIESMANN (Obs. n° 13). Il est constaté qu'après trois jours de culture, les activités hydrolasiques sont à des taux supérieurs à ce que l'on observe avec des témoins. Ces variations ne sont pas en rapport avec une lyse cellulaire exagérée puisque les fibroblastes ne présentaient aucun signe de souffrance cellulaire et que les enzymes non lysosomiales ne sont pas augmentées. La stabilité des enzymes des "I-Cells" n'est pas en cause puisque les mêmes méthodes d'inactivation sont efficaces sur elles et les enzymes de cellules normales. Il reste à

ENZYMES	N° OBS.	I In vivo	I **	5	6	7	12	15	π	11	14	17	4	Témoins
L Arabinosidase		30	1,5	94	71	67	53	75			↗			59 : 148
L Fucosidase		183	33	185	161	165	122							38 : 215
D Galactosidase acide		271	35,5	367	242	278	320	333						35 : 258
D Galactosidase acide		10,6	5	50	166	127	30	49	25	55	↗	23	25	43 : 194
D Glucosidase acide Maltase		84,5	88,5	209	80	74	134							35 : 270
D Glucosidase acide		65	46	144	111	134	104							34 : 181
D Glucuronidase		77,5	94,5	124	101	97	96							34 : 211
D Mannosidase		158	19	239	93	120	118							34 : 208
Acétyl β D Galactosaminidase		--	143	222	--	--	79	216						44 : 148
Acétyl β D Glucosaminidase		128	118	125	109	101	77	413						48 : 221
D Xylosidase		131	116	418	155	158	346							36 : 210
Atthepsine D .		65	98	190	90	129	113							47 : 156
Glycérophosphatase acide		--	162	--	--	--	269							46 : 202

Résultats exprimés en % des taux normaux

π Valeur moyenne sur 8 observations

** Prélèvements post mortem en cours d'autopsie, activités globalement diminuées

TABLEAU N° 1 - ACTIVITES ENZYMATIQUES HEPATIQUES

	Fibroblastes			Milieu de culture	Leucocytes	Plasma
N° Obs.	LEROY	12	13	13	17	17
Arabinosidase	--	--	--	--	--	--
Fucosidase	0	0	0	--	--	--
Galactosidase	--	--	--	--	44	1451
Galactosidase	0	2	10	--	39	898
Glucosidase (maltase)	--	--	--	--	--	--
Glucosidase		--	--	--	39	34
Glucuronidase	25	31	10	900	--	--
Mannosidase	25	30	--	--	87	1680
Cétyl β D Galactosaminidase	--	19	10	250	--	--
Cétyl β D Glucosaminidase	25	20	10	300	98	761
Xylosidase		--	--	--	--	--
trypsin	--	--	--	--	--	--
phosphatase acide		94	N	--	--	--
sulfatase	25	2	20	350	--	--

Résultats exprimés en % de la valeur normale

TABLEAU N° 2 - ACTIVITES ENZYMATIQUES DES FIBROBLASTES ET DES LEUCOCYTES

invoquer une anomalie membranaire des lysosomes et des cellules elles-mêmes.. qui serait génétiquement transmise, les modifications enzymatiques n'étant que secondaires (84). Les constatations sont identiques en matière de dosage des enzymes leucocytaires et des activités plasmatiques (Obs. n°17). Cette dernière observation présente le grand intérêt de montrer que la reconnaissance du trouble enzymatique est accessible par une seule prise de sang aussi bien que par une biopsie hépatique. Il est toutefois encore impossible de définir la maladie par le déficit enzymatique responsable.

2 - EVALUATION DE LA NATURE CHIMIQUE DES PRODUITS DE SURCHARGE

Les résultats biochimiques sont encore très fragmentaires. L'évaluation des lipides hépatiques montre un taux triple de la normale mais cette donnée ne fait que confirmer les aspects anatomiques décrits, sans apporter beaucoup de précision.

- Mucopolysaccharides tissulaires (169)

Il paraissait intéressant de chercher une surcharge tissulaire en mucopolysaccharides, compte tenu de l'aspect clinique que présentent les enfants atteints de mucolipidose type II.

Les images histologiques des différents organes permettent par l'histochemie et l'étude ultrastructurale de penser que la quantité de mucopolysaccharides est très peu augmentée. Seule en effet, la peau paraît contenir ce dernier constituant en excès. Les analyses réalisées par le Docteur Van HOOFF à propos de trois observations (Obs. n° 4, 11 et II) confirment tout à fait l'histopathologie (cf tableau d'après le Dr Van HOOFF).

	Foie	Cerveau	Rein	Rate
Témoins	0,177 ± 0,13	0,22	0,21	0,19 à 0,24
Obs. n° I	0,34	0,26	0,15	
" n° 4	0,21			
" n° 11	0,17	0,24	0,30	0,23
Moyenne	0,24	0,25	0,23	0,23

MUCOPOLYSACCHARIDES TISSULAIRES

(Résultats en mg d'acides uroniques par g de tissu)

. Analyse biochimique des fibroblastes

Les données recueillies à ce sujet ne concernent qu'un petit nombre d'observations mais elles apportent la confirmation d'une double surcharge mucopolysaccharidique et glycolipidique. Encore ne peut-on affirmer avec précision le substratum biochimique de l'affection.

Les arguments de thésaurismose à mucopolysaccharides sont apportés par des dosages effectués sur les cultures et l'étude isotopique à l'aide de $S_{35} O_4^{--}$. Les dosages effectués (obs. n° 4) par MATALON et rapportés à des séries témoins d'une part, à des malades atteints de maladie de Hürler d'autre part, révèlent un taux de mucopolysaccharides intermédiaire à ces deux lots. Les fibroblastes d'une mucopolipidose type II contiennent trois fois moins de mucopolysaccharides que ceux d'une maladie de Hürler et trois fois plus que ceux de sujets normaux. Ce même auteur et LEROY, réalisant une étude chromatographique, isolent deux fractions majeures dans le rapport pondéral de dermatan sulfate / acide hyaluronique de 2/1 et une faible fraction de chondroïtines sulfate 4 et 6, soit un profil analogue à celui de la maladie de Hürler. La différence entre les deux affections semble sur ce point, d'ordre plus quantitatif que qualitatif. L'accumulation anormalement forte du radical sulfate marqué par le S_{35} confirme également la surcharge par des mucopolysaccharides (obs. n° 4 et 12), l'isotope n'étant pas retrouvé dans la fraction lipidique.

Les arguments de thésaurismose par des lipides sont du même ordre. Ils prouvent l'augmentation de la quantité d'acide sialique : sept fois plus que les sujets normaux et quatre fois plus que les sujets atteints de maladie de Hürler. L'analyse chromatographique isole des fraction gangliosidiques GM 1 et GD 1 avec un rapport molaire acide sialique / hexosamine égal à deux, ce qui tend à prouver que le composé majeur est la disialoganglioside GD 1. La mise en oeuvre de technique isotopique par l'utilisation de radicaux acétates marqués au C_{14} confirme l'accumulation importante de cet isotope dans la fraction lipidique six fois supérieure à celle des sujets normaux, trois fois supérieure à celle observée dans la maladie de Hürler.

Il semble, au total, que la surcharge lipidique soit bien supérieure à celle de la mucopolysaccharidose type I et que les gangliosides accumulés soient différents.

VIII - C O N S I D E R A T I O N S G E N E T I Q U E S

La notion de maladie familiale est confirmée par deux arguments : la consanguinité des parents, notée à trois reprises (obs. n° 5, 16 et 17) et l'étude de cinq fratries parmi lesquelles deux ou plusieurs enfants sont atteints (SPRANGER, LEROY, WALBAUM, de MONTIS et observations personnelles).

L'enquête familiale repose actuellement sur quatorze observations (obs. n° 1, 2, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 17, 18, I et II). Onze familles comprennent au total quarante-neuf enfants, parmi lesquels quinze sont certainement atteints de mucopolipidose type II. La proportion de sujets atteints se situe donc entre un tiers et un quart. Les recherches effectuées à partir des propositions ont permis de retrouver la notion d'enfants morts en bas âge et qui présentaient des stigmates cliniques ou radiologiques de l'affection. Ainsi, quatre observations possibles viennent s'ajouter aux précédentes, ce qui porterait à dix-neuf le nombre de sujets atteints, soit une proportion de un demi à un tiers, ce qui s'écarte sensiblement de ce que l'on attend dans une affection autosomique récessive. La maladie frappe, dans la série analysée, sept garçons et huit filles (dix garçons et neuf filles si l'on tient compte des observations probables) et cette notion ajoutée au fait que le père ne présente aucun stigmate de l'affection permet bien d'éliminer un mode de transmission lié au sexe.

Les études cytologiques permettent de confirmer l'hétérozygotisme des parents. La réalisation d'hémogrammes chez le père et la mère de deux enfants (obs. n° I et II) ont permis de mettre en évidence, respectivement 17 % et 10 % de grands lymphocytes vacuolés. Cette notion est restée isolée et des investigations plus complètes ont été réalisées. La détermination des activités hydrolasiques leucocytaires n'a pas permis à WALBAUM de déceler des modifications significatives et les taux plasmatiques de ces mêmes enzymes sont modérément élevés sans qu'il s'agisse d'une modification suffisante pour être retenue.

Les cultures de fibroblastes des parents sont beaucoup plus intéressantes. Réalisées par LEROY, MATALON et WIESMANN, elles donnent des

résultats assez superposables pour ces auteurs et confirment que la transmission se fait sur le mode autosomique récessif. Toutefois, les caractères des cellules d'origine paternelle et maternelle diffèrent.

Chez le père du propositus, LEROY d'une part et MATALON d'autre part, mettent en évidence des fibroblastes ayant les mêmes caractères cytologiques que chez le malade lui-même, mais le nombre des I-Cells est bien inférieur (1/500 cellules pour LEROY). La même constatation est faite (LEROY) chez un oncle paternel de son patient. L'existence de la tare à l'état hétérozygote est donc bien prouvé dans la branche paternelle. En outre des fibroblastes paternels cultivés par MATALON contiennent quelques granulations métachromatiques.

Chez les mères il n'est pas trouvé ce même aspect de cellules à inclusions, mais l'existence d'une mutation est décelée par la présence anormalement grande de fibroblastes métachromatiques au bleu de toluidine. L'aspect, est ici, tout à fait superposable à celui observé chez les parents hétérozygotes d'un patient atteint de maladie de Hürler.

Plusieurs interprétations sont proposées par les auteurs qui s'accordent, au moins pour rejeter l'hypothèse selon laquelle les gènes mutants du père et de la mère seraient absolument identiques puisque leurs expressions phénotypiques diffèrent en culture de fibroblastes. Pour MATALON, chacune des anomalies fibroblastiques est sous la dépendance d'un gène : le caractère inclusion (a) et le caractère granulation métachromatique (b) serait sous la dépendance de deux gènes mutants différents. En clair, c'est le père qui serait porteur de deux traits (a + b) et la mère d'un seul (b). Au total, le patient présentant une mucopolipidose type II serait homozygote pour le gène hürlierien (b) et hétérozygote pour le gène (a) déterminant l'anomalie du métabolisme lipidique. LEROY suggère que le malade peut être homozygote pour des gènes mutants allèles dont l'action différerait dans leurs expressions phénotypiques. La seconde explication plus séduisante, ferait de ces malades, des doubles hétérozygotes pour des gènes dont les actions conjuguées aboutiraient au trouble métabolique spécifique de la maladie. L'expression de ces deux mutants pourrait être un "composé génétique" tel que celui réalisé dans l'hémoglobine S C ou dans certaines mucopolysaccharidoses jusque là inclassables (Mc KUSICK) (94).

Enfin, l'analyse des activités enzymatiques des fibroblastes en cultures conduit WIESMANN à retenir les taux intermédiaires, qu'il trouve chez les parents, comme une preuve de leur hétérozygotisme. LEROY pour sa part, n'a pas trouvé de modification de l'activité phosphatase acide, ni β D glucuronidase chez ceux de son patient.

En conclusion, seules les données morphologiques sont à retenir actuellement, pour l'étude de l'hétérozygotisme des parents.

CHAPITRE III

LES MUCOLIPIDOSES

L'étude de vingt et une observations fait apparaître les caractères originaux de cette affection héréditaire qui associe des signes cliniques et radiologiques de mucopolysaccharidoses sans que les examens histologiques et biochimiques permettent de l'inclure dans un des six types connus. En effet l'élimination urinaire des mucopolysaccharides, témoin biochimique le plus facilement accessible, est normale. La notion d'encéphalopathie précoce et sévère, les signes de surcharge viscérale et neuronale en sphingolipides, font décrire la maladie avec les neurolipidoses. Au total l'"I-Cell disease" fait partie des mucolipidoses (Tableau n° 3), groupe intermédiaire aux mucopolysaccharidoses et aux sphingolipidoses en empruntant ses signes à chacune des deux familles nosologiques.

Huit maladies obéissant au mode de transmission autosomique récessif constituent ce cadre parmi lesquelles la gangliosidose à GM 1, la sulfatidose type Austin, la fucosidose, la mannosidose, la maladie de Farber ont une individualité biochimique reconnue. Trois, encore mystérieuses sur ce point, sont classées en mucolipidoses type I, II et III.

Au total l'ensemble est hétérogène et l'appellation de mucolipidose qui sous-entend une surcharge mixte de l'organisme est arbitraire pour au moins deux raisons : les mucopolysaccharidoses type I, II et III sont également des thésaurismoses mixtes ; la mannosidose est une affection à surcharge glycoprotéique plus que glycolipidique.

I - RAPPORTS DES MUCOLIPIDOSES ET DES MUCOPOLYSACCHARIDOSES

Il est habituel de se référer en priorité à la maladie de Hürler car c'est l'affection la plus fréquente dans le groupe des mucopolysaccharidoses, elle est aussi la plus complète et une des mieux étudiées.

DESIGNATION	AGE		SYNDROMES		RETARD MENTAL	SURCHARGE		DEFICIT ENZYMATIQUE	SIGNES PARTICULIERS
	DECOUVERTE	DECES	DYSMORPHIQUE	OSSEUX		AMPS	LIPIDES		
Gangliosidose GM 1	type I	N	18-24 mois	++	++	K.S.	GM 1	β Galactosidase A-B-C	Tache maculaire au F.O.
	type II	2e semestre	3-10 ans	-	++	K.S.	GM 1	β Galactosidase B-C	
Sulfatidose type Austin	6 mois	14 ans	+	+	++	+	Sulfatide	Arylsulfatase A-B-C	Mucopoly- saccharides urinaires +
Fucosidose	1 à 3 ans	4 à 6 ans	+	+	++	+	(Fucose)	α Fucosidase	Hétérogénéité (1 f à 20ans) (120 bis)
Mannosidose	N	4 ans	+	+	++	Glycoprotéines riches en Mannose		α Mannosidase	
Lipogranulomatose de Farber	N	< 2 ans	+	+	++	D.S.	Céramide		Nodules sous- cutanés des doigts
Mucopolipidose type I	2e semestre	> 15 ans	+	+	+	?	?	?	"I-Cells"
Mucopolipidose type II	N à 6 mois	2 à 3 ans	++	++	++	D.S. ?	GM 1 ? GD 1 ?	?	"I-Cells"
Mucopolipidose type III	2 à 4 ans	> 15 ans	+	++	+	?	?	?	Blocages articulaires précoces

TABEAU N° 3 - LES MUCOLIPIDOSES (D'après SPRANGER)

Des six types schématiquement présentés (cf tableau n° 4), la maladie de MORQUIO (type IV) se distingue par une dysostose spondylo-épiphysaire particulière. Les types I, II et III se différencient successivement par une dysmorphie et des lésions osseuses de moins en moins marquées. Le type V n'intéresse que l'adulte.

- LA MUCOPOLYSACCHARIDOSE TYPE I OU MALADIE DE HURLER - ---

L'étude n'en sera pas détaillée mais l'accent sera mis sur les points qui différencient cette affection de la mucolipidose type II.

1 - ASPECT CLINIQUE

Au sein du syndrome dysmorphique, on retient une scaphocéphalie plutôt qu'une brachycéphalie, un palais ogival et au niveau de la peau un hirsutisme net alors que n'existe pas l'infiltration cutanée particulière de la mucolipidose type II.

Le retard psychomoteur ne survient qu'après un intervalle libre, beaucoup plus franc, de 18 mois à 2 ans, l'enfant étant jusqu'à cet âge considéré comme normal.

L'évolution staturale est assez différente puisqu'il est noté une phase de croissance accélérée avec des mensurations dépassant les normes pendant les deux premières années puis la vitesse de croissance se réduit considérablement, l'aboutissant de la maladie étant un nanisme sévère.

Quant à l'évolution générale de la maladie, elle est marquée par une révélation plus tardive que la mucolipidose type II et une issue fatale survenant à l'âge de 10 ans environ.

Sur le plan clinique, la mucolipidose type II se présente comme une affection plus sévère que la maladie de Hürler.

2 - SIGNES RADIOGRAPHIQUES

La dysostose est multiple dans les deux affections mais on retient une apparition plus tardive des signes osseux, l'absence de signes néonataux et l'aspect morphologique du crâne différent avec surtout une selle turcique profonde.

TYPES	DESIGNATION	DYSMORPHIE FACIALE	BLOCAGE ARTICULAIRE	OPACITÉS CORNEENNES	RETARD P.M.	DYSOSTOSE	SIGNES CARDIAQUES	MODE DE TRANSMISSION	A.M.P.S. URINAIRE	AGE	
										DEBUT	DECES
I	HURLER	++	++	précoce	++	++	+	A R	D.S. H.S.	2 ans	10 ans
II	HUNTER	+	+	0	++	+		R lié à X	D.S. H.S.	3 à 5 ans	20-30 ans
III	SANFILIPPO	+ -	0	0	++	+ -		A R	H.S.	1 an	Avant la puberté
IV	MORQUIO	+	Articles proximaux	+	+ -	++	+	A R	K.S.	2 ans	30-40 ans
V	SCHEIE- ULRICH	+ -	+ (tardif)	+	+ -	+ (tardif)	+	A R	D.S. (+ H.S.)	Adultes	
VI	MAROTEAUX LAMY	+ -	+ -	+	0	++		A R	D.S.	2 à 3 ans	?

TABLEAU N° 4 - TYPES CLASSIQUES DE MUCOPOLYSACCHARIDOSES

3 - LES OPACITES CORNEENNES sont pratiquement constantes mais leur date d'apparition variable (dès 6 mois dans certaines observations).

4 - LE TABLEAU HEMATOLOGIQUE

est beaucoup plus complexe et l'on décrit au niveau du sang périphérique :

- Les cellules de Gasser, lymphocytes contenant quelques vacuoles claires centrées sur une granulation métachromatique ; l'anomalie de Alder plus inconstante traduite par la présence de granulations azurophiles volumineuses dans les différentes lignées leucocytaires.

Au niveau de la moelle hématopoïétique sont observées :

- Les cellules de Buhot, plasmocytes dont le cytoplasme contient de nombreuses vacuoles centrées sur un point sombre ou un batonnet. Surtout il existe de volumineuses cellules réticulaires surchargées de granulations azurophiles, non métachromatiques encore appelées cellule de Gasser II. Seul finalement l'aspect de cellule de Mittwoch (106) du sang circulant se rapproche des lymphocytes de la mucopolysaccharidose type II avec toutefois dans ce cas des vacuoles lymphocytaires beaucoup plus nombreuses.

5 - DONNEES HISTOPATHOLOGIQUES

Il est possible d'opposer schématiquement les stigmates viscéraux de surcharge mucopolysaccharidique et les modifications du système nerveux en rapport avec une surcharge gangliosidique.

Au niveau du foie, les coupes à congélation fixées au formol révèlent un croissant PAS + à la périphérie des cavités vacuolaires. La fixation au formol additionné de 4 % d'acétate de plomb a permis à BRANTE de conserver le matériel métachromatique des hépatocytes et des cellules de Kpffer alors que la fixation au formol gazeux après congélation et dessiccation ne conserve que le matériel des cellules réticulo-histiocytaires (LAGUNOFF) (74).

Au niveau du rein et surtout du tissu conjonctif dans son ensemble l'existence de mucopolysaccharides est également suspectée.

Le caractère généralisé de ce type de surcharge ne fait ici

aucun doute alors que dans la mucolipidose type II seule la peau est anormalement riche en mucopolysaccharides, les viscères présentant des signes de surcharge lipidique.

Le système nerveux est modifié par une thésaurismose plus que par une dégénérescence et l'aspect histologique des neurones tuméfiés à noyau refoulé correspond en histochimie à plusieurs fractions de surcharge. La plus importante résiste à la fixation, persiste sur les coupes en paraffine et en celloïdine, colorée par le bleu de Nil et le noir Soudan, elle correspond à des glycolipides. Une plus faible fraction correspond à des mucopolysaccharides ; enfin une troisième est phospholipidique (coloration par le Weigert et le Luxol). L'étude ultrastructurale du cerveau révèle la surcharge neuronale sous forme de "corps zébrés" (ALEU) (1) constitués par l'empilement de lamelles denses, parallèles, selon une périodicité de 5 à 7 nm, bordés par une membrane simple. Des corps granulo-membraneux correspondent peut-être à une incidence différente des mêmes figures. Enfin des vacuoles paraissent correspondre aux mucopolysaccharides, cet aspect est rare au niveau des neurones. Le tissu glial montre des modifications très voisines et les péricytes une surcharge complexe en lipides soudanophiles et en inclusions métachromatiques apparaissant sous forme de vacuoles en microscopie électronique après fixation à l'acide osmique (ALEU).

En conclusion, l'opposition est franche dans la maladie de Hürler entre l'accumulation mucopolysaccharidique viscérale et gangliosidique neuronale. En revanche, dans la mucolipidose type II la surcharge viscérale, cérébrale et fibroblastique paraît plus uniforme ce dont témoigne l'analyse ultrastructurale qui révèle des inclusions pléïomorphes que l'on est tenté d'interpréter comme des témoins de l'accumulation de lipides. Il est nécessaire toutefois de souligner la prudence avec laquelle il faut envisager les corrélations ultrastructure-biochimie.

6 - DONNEES BIOCHIMIQUES

Elles sont de deux ordres pour les mucopolysaccharidoses typiques.

L'élimination urinaire anormale des mucopolysaccharides est un argument du diagnostic positif de la maladie de Hürler. Son analyse a

TERMINOLOGIE ANCIENNE	TERMINOLOGIE MODERNE (JEANLOZ 1971)	S T R U C T U R E				SOLUTION NaCl ELUANTE (EN MOLES)
		HEXOSAMINE	ACIDE HEXURONIQUE	GALACTOSE	SULFATE	
Héparitine Sulfate	Héparan Sulfate (= H.S.)	D-glucosamine	Acide D- glucuronique	--	+	1,25
Chondroïtine Sulfate A et C	C.S. 4 et 6	D-galactosamine	Acide D- glucuronique	--	+	1,50
Chondroïtine Sulfate B	Dermatan Sulfate (= D.S.)	D-galactosamine	Acide L- iduronique	--	+	2
Kerato Sulfate	Keratan Sulfate (= K.S.)	D-glucosamine	--	D-galactose	+	3
Réaction de dosage :		ELSON MORGAN	DI FERRANTE ET RICH	ORCINOL OU ANTHRONE		

TABEAU N° 5 - MUCOPOLYSACCHARIDES - STRUCTURE ET CRITERE D'IDENTIFICATION

permis à MAROTEAUX et LAMY d'isoler au sein d'une quantité élevée de ces produits des fractions différentes (cf tableau n° 5) selon les types cliniques et radiologiques. Il faut se souvenir toutefois des difficultés d'interprétation que présente la séparation chromatographique sur colonne. Par exemple une proportion variable de Dermatan Sulfate peut être éluée par la solution NaCl 1,5 M qui habituellement permet de révéler le chondroïtine sulfate 4 et 6. Ceci peut rendre compte de la disparité des résultats en particulier lorsque l'élimination est proche de la normale (ce qui n'est heureusement pas le cas des mucopolysaccharidoses typiques mais se rencontre dans nombre de formes atypiques).

Les résultats des analyses urinaires ne sont qu'un reflet indirect de la surcharge tissulaire, mais la présence des mêmes produits est prouvée par les dosages effectués sur les tissus (Van HOOFF). Quant aux perturbations du métabolisme des lipides et plus particulièrement des gangliosides, elles sont attestées par la mise en évidence au niveau du système nerveux de deux constituants en quantité anormalement grande les monosialogangliosides GM 2 et GM 3 (GONATAS) (50).

7 - INTERPRETATIONS PATHOGENIQUES

Elles reposent sur des données morphologiques et biochimiques.

- Les données ultrastructurales hépatiques ont suggéré à HERS et Van HOOFF (54) (165) (166) que les mucopolysaccharidoses pouvaient être liées à un déficit en enzymes lysosomiales (55) (56). En effet, l'aspect des inclusions cytoplasmiques des hépatocytes évoque tout à fait, par l'existence d'une limite nette ayant la structure d'une unité membranaire, celui de lysosomes modifiés. Ces organelles doués de propriétés phagocytaires et "digestive" par leur équipement enzymatique sont totalement envahis dans les mucopolysaccharidoses par des produits qu'ils ne peuvent pas éliminer. Les dosages enzymatiques, à l'aide de substrats artificiels, ont montré un abaissement significatif du taux de l'activité β galactosidase au niveau du foie, du cerveau, de la peau chez les patients atteints de mucopolysaccharidose type I. Parallèlement d'autres activités sont augmentées : la phosphatase acide, la β glucuronidase, les hexoaminidases.

Des analyses plus précises déterminent par séparation

chromatographique différentes fractions "iso-enzymes" de la β galactosidase. HO et O'BRIEN (61) montrent l'existence d'un déficit hépatique et rénal portant sur une fraction thermolabile de cette enzyme, dont le pH optimum d'activité se situe entre 3 et 5.

En fait la signification de ces résultats n'est pas claire. Le déficit en β galactosidase pourrait expliquer la double perturbation mucopolysaccharidique et gangliosidique puisque les enzymes lysosomiales n'ont pas de spécificité de substrats mais qu'elles sont spécifiques d'un type de liaison biochimique. Toutefois l'intervention de la β galactosidase dans le métabolisme des mucopolysaccharides n'est pas démontrée in vivo.

- Les cultures de tissus ont permis à DANES et BEARN (26) de révéler les caractères cytologiques des fibroblastes de la maladie de Hürler ; le plus caractéristique étant la métachromasie au bleu de toluidine des inclusions cytoplasmiques. A leur suite de nombreuses études biochimiques ont été réalisées sur ce matériel facile à obtenir (28) (31) (103) (132). FRATANTONI (45) (46) peut montrer que le stockage du matériel de surcharge est la conséquence d'un déficit de la dégradation intracellulaire des mucopolysaccharides et non pas celle d'un excès de synthèse. Ceci confirme les hypothèses de HERS et Van HOOFF. Les analyses fibroblastiques permettent également de montrer que le facteur de correction, déficitaire dans la maladie de Hürler, comme dans les autres mucopolysaccharidoses, du reste, est spécifique de chacun des types et correspond à une substance protéique, diffusible dans le milieu de culture des fibroblastes normaux, dialysable, différents des acides nucléiques et de la β galactosidase. DORFMANN a prouvé (cité in 94) qu'il s'agit d'une enzyme qu'il appelle α L-iduronidase.

8 - DONNES GENETIQUES

DANES et BEARN attirent l'attention sur l'intérêt que présentent les cultures de tissus pour l'étude génétique des erreurs innées du métabolisme. Les fibroblastes des hétérozygotes présentent effectivement une métachromasie "intermédiaire" entre celle des homozygotes et celle des sujets normaux. Des difficultés d'interprétation peuvent naître

du fait des variations d'aspect, avec la phase de la culture.

Des progrès récents pour la détermination du génotype des cultures ont été réalisés par FRATANTONI (45). En effet, dans un type de mucopolysaccharidose donné, l'anomalie métabolique disparaît (109) (la réaction métachromatique avec elle) si les cellules en culture sont mises en contact avec le milieu de culture de cellules normales ou de cellules d'un autre type de mucopolysaccharidose. Il est ainsi possible d'individualiser par les cultures de fibroblastes les différentes formes de ces thésaurismoses et de prouver l'hétérogénéité de certains types décrits jusqu'alors (72). L'autonomie de ces affections devient indiscutable et le temps est proche où l'anomalie enzymatique responsable de chacune d'elles sera mise en évidence comme c'est déjà le cas pour la plupart des sphingolipidoses (14) (15) (17) (16) 25).

II - LES MUCOLIPIDOSES IDENTIFIEES

Il faut entendre par là les affections dont le trouble biochimique est actuellement reconnu et accessible aux moyens du diagnostic.

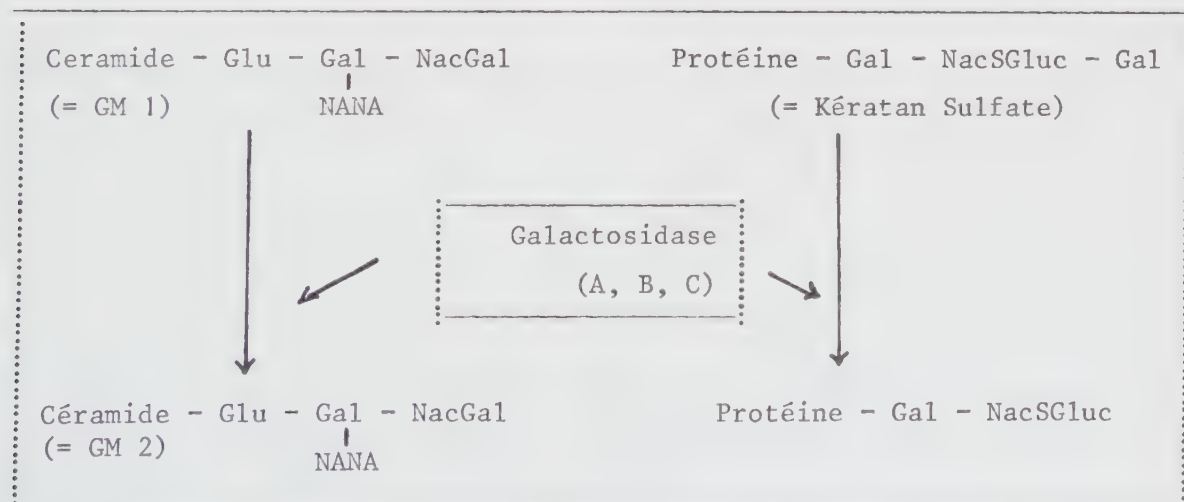
I - LA GANGLIOSIDOSE GENERALISEE A GM 1

Elle présente de très grandes analogies avec la mucolipidose type II. C'est aussi la plus schématique des maladies de ce groupe nosologique (75).

Cliniquement proche de l'I-Cell disease par l'association précoce d'une encéphalopathie à une dysmorphie chez un enfant hypotrophique, elle en diffère par l'apparition dès le 6e mois d'une hépatosplénomégalie. L'examen ophtalmologique révèle, plus d'une fois sur deux, une tache maculaire. Après la première année la détérioration cérébrale est rapide, des convulsions surviennent et l'amaurose est complète. La survie ne dépasse pas 2 ans. Sur le plan radiographique les aspects sont en tout point superposables à ce que l'on observe dans la mucolipidose type II, y compris la forme néonatale (135). Sur le plan histopathologique, les cellules parenchymateuses et celles d'origine mésenchymateuse contiennent un abondant matériel lipidique reconnu par l'histochimie. Les études

ultrastructurales mettent en évidence des inclusions "granulo-membrano-vacuolaires" au niveau des neurones à côté de formations lamellaires identiques à celles de la maladie de Tay Sacks. Cet aspect est décrit même au niveau des nerfs périphériques (22) dans les cellules de Schwann. Au niveau des cellules parenchymateuses (hépatocytes et podocytes) il existe des inclusions moins denses, à matériel polymorphe, limitées par une unité membranaire. Les fibroblastes en culture ne sont pas métachromatiques et contiennent un matériel spumeux qui n'a pas l'organisation rencontrée dans les I-Cells de la mucopolipidose type II.

Les données biochimiques sont schématiquement celles d'une thésaurismose mixte. Les dosages tissulaires réalisés sur des fragments biopsiques ou sur des cultures de fibroblastes affirment la surcharge généralisée par le monosialoganglioside GM 1 et le kératan sulfate (K.S.). L'évaluation de l'activité galactosidase qui révèle des taux nuls pour les trois iso-enzymes, confirme la nature lysosomiale de l'affection et permet de concevoir un schéma pathogénique où le déficit enzymatique concerne deux chaînes métaboliques différentes dans lesquelles interviendrait la même enzyme (cf tableau n° 6).



LEGENDE- Glu = glucose ; Gal = galactose ; NacGal = N-acétylgalactosamine
NacSgluc = N-acétylglucosamine sulfate ; NANA = acide neuronique

TABEAU N° 6 - BLOCAGE METABOLIQUE DE LA GANGLIOSIDOSE GENERALISEE

Le déficit complet en β galactosidase est retrouvé dans toutes les cellules. Sa mesure prend ainsi valeur de test diagnostic au niveau des fibroblastes (142) et au niveau des leucocytes (138) (139), même à la naissance sur le sang du cordon. Quant à la détection in utero, elle est possible sur les cultures de cellules amniotiques (108).

Le dépistage des hétérozygotes peut être entrepris avec ces techniques mais il se heurte à deux écueils. Les taux enzymatiques des cultures de fibroblastes varient avec la phase de la culture et l'interprétation peut être délicate. Les dosages sur leucocytes donnent des résultats qui se situent à la limite inférieure de la normale, cette valeur est souvent peu différente de l'écart type fourni par la méthode de dosage. Il semble toutefois qu'on améliore le procédé en réalisant les dosages sur des lymphocytes isolés qui ont été soumis à une stimulation par la P.H.A. (58) (59), dans ces conditions le taux enzymatique des hétérozygotes est à 50 % du taux normal. Tous les chiffres obtenus sont supérieurs à ceux que donnent les dosages directs, ce qui permet une meilleure discrimination des différents lots de population étudiés.

2 - LA SULFATIDOSE JUVENILE TYPE AUSTIN

Affection autosomique récessive décrite par AUSTIN (5) (6) comme une variante de la leucodystrophie métachromatique, THIEFFRY reconnaît à sa suite (157) (158) la combinaison d'une sulfatidose et d'une mucopolysaccharidose à l'origine de cette entité morbide particulière. Ses premières manifestations surviennent vers 2 ans.

Au plan clinique, les symptômes de mucopolysaccharidoses font rapprocher l'affection du type III (SANFILIPPO) ; le syndrome dysmorphique est peu marqué, l'hépatosplénomégalie et la cyphoscoliose sont inconstantes et toujours modérées. Le tableau neurologique est plus riche, associant à la régression psychique débutant vers 2 ans, une tétraplégie progressive et des myoclonies faciales et des membres. Les déficits sensoriels sont présents avec cécité et surdité. Une ichtyose généralisée est signalée dans la moitié des observations. L'évolution observée dans cette affection est une des plus longues dans le cadre des mucolipidoses. La dysostose ne se traduit que par des signes peu marqués sur les clichés radiographiques et n'intéresse guère que le rachis et le bassin. Sur le

plan hématologique, les modifications ne diffèrent de celles des mucopolysaccharidoses que par l'absence dans la moelle de cellules réticulaires surchargées d'inclusions (GASSER II).

D'autres explorations donnent des résultats identiques à la leucodystrophie métachromatique juvénile : hyperprotéïnorachie, présence de granulations métachromatiques dans des cellules macrophagiques du L.C.R., ralentissement de la conduction dans les troncs nerveux, réaction d'extinction de l'électrorétinogramme traduisant une dégénérescence tapéto-rétinienne.

L'histopathologie est comparable à cette dernière affection, la lésion caractéristique étant constituée par des granulations métachromatiques envahissant le cytoplasme des cellules de Schwann et des macrophages des gaines des nerfs.

Données biochimiques - l'élimination urinaire de produits anormaux est propre à cette maladie. Il est possible d'isoler des fractions mucopolysaccharidiques (D.S., H.S.), et d'autre part la séparation chromatographique du culot de centrifugation urinaire en solution dans le chloroforme révèle la présence d'un sulfatide ou céramide-galactose sulfate.

Les techniques enzymologiques prouvent l'existence d'un déficit complet en arylsulfatase portant sur trois iso-enzymes A.B.C.. Ce déficit est retrouvé au niveau du tissu nerveux et ne porte que sur les fractions A et C au niveau du foie où la fraction B est à la limite inférieure de la normale. Ces dosages possibles dans les urines permettent une orientation diagnostique et un dépistage facile. La signification de ce trouble dans le cadre du métabolisme des mucopolysaccharides n'est pas claire, l'étude des fibroblastes permettra sans doute d'élucider cette question.

3 - LA FUCOSIDOSE

Affection encore rarement décrite, les premières observations sont dues à DURAND (38) (39) (40) (41) et LOEB (89) (90).

- Le début clinique se situe après la première année de vie

et les signes neurologiques dominant le tableau. Le syndrome dysmorphique est peu marqué associant aux signes discrets de gargoylisme une macrocéphalie.

- Les modifications radiographiques sont aussi peu intenses.

- Les signes hématologiques sont identiques à ceux de la mucopolidose type II.

- L'histopathologie trouve une surcharge parenchymateuse et mésenchymateuse par une substance soudanophile. L'ultrastructure est caractérisée par la présence d'inclusions à matériel polymorphe granulaire, réticulaire et lamellaire limitées par une unité membranaire. Cet aspect est décrit dans le foie et le système nerveux.

- Sur le plan biochimique, les mucopolysaccharides urinaires sont normaux. L'activité de l' α fucosidase du foie et d'autres tissus est nulle alors que celle des autres enzymes lysosomiales est normale. Ce déficit est sans doute en rapport avec l'accumulation tissulaire de glycolipides riches en fucose (cerveau et foie) associée à des mucopolysaccharides en excès (3,87 mg d'acides uroniques/g de tissu) (Van HOOFF) (169).

4 - LA MANNOSIDOSE

Une seule observation a été publiée par OCKERMAN (117).

Les signes cliniques apparaissent dès la naissance ou peu après, l'affection étant révélée par une hypotonie musculaire, un retard psychomoteur, des infections respiratoires récidivantes. L'hépatosplénomégalie est très marquée. La dysmorphie gargoylienne peu marquée n'est guère frappante avant l'âge de 2 ans. La survie a été de 4 ans 1/2. Les anomalies radiographiques d'intensité moyenne apparaissent vers l'âge de 1 an. L'histopathologie trouve des inclusions neuronales PAS +.

Données biochimiques - Le déficit en α mannosidose est complet au niveau du foie, de la rate et du cerveau. Le matériel de surcharge contient une grande quantité de mannose.

5 - LA LIPOGRANULOMATOSE DE FARBER

Elle présente également une symptomatologie de type hùrlé-rienne avec des lésions ostéoarticulaires très peu marquées, une dysmorphie mais les modifications de la peau sont ici très caractéristiques puisqu'il s'agit de tuméfactions sous cutanées des doigts qui déforment les extrémités.

Les éléments cliniques faisant évoquer une sphingolipidose sont assez particuliers, associant à la dégradation psychomotrice des troubles respiratoires à type de stridor que l'on rencontre habituellement dans les formes aiguës de la maladie de Gaucher.

L'évolution est rapidement défavorable par cachexie et défaillance cardiorespiratoire.

Les données histopathologiques et biochimiques confirment la surcharge par les mucopolysaccharides du cerveau et du rein et par des glycolipides du foie, du rein et du cerveau.

III - LES MUCOLIPIDOSES NON IDENTIFIEES

Trois types d'affections composent ce groupe et à côté de la mucolipidose type II sont décrits :

- . le type I ou lipomucopolysaccharidose de SPRANGER
- . le type III ou pseudopolydystrophie de MAROTEAUX et LAMY.

Ces deux maladies posent peu de problèmes de diagnostic différentiel avec le type II au plan clinique.

1 - LA MUCOLIPIDOSE TYPE I

Isolée la première fois par SANFILIPPO, elle présente de nombreuses analogies cliniques et radiologiques avec l'oligophrénie polydystrophique ou type III des mucopolysaccharidoses. Plusieurs observations sont actuellement rapportées (10) (11) (12) (89) (145). La symptomatologie clinique est dominée initialement par les altérations psychomotrices dès la première année de la vie. Les acquisitions sont retardées et le niveau mental ne dépasse pas 50 à 70 dans la première décade pour régresser ensuite. Les signes neurologiques sont ceux d'une neuropathie périphérique

avec atrophie musculaire, hypotonie et ataxie locomotrice. L'évolution se prolonge pendant plusieurs années, les patients dépassant la vingtième année.

L'examen hématologique isole un trait caractéristique à côté des lymphocytes vacuolés sans inclusion. Au niveau de la moelle en effet sont mises en évidence des cellules macrophagiques dont le cytoplasme est envahi par de volumineuses vacuoles et granulations azurophiles.

L'histopathologie retrouve des aspects identiques à ceux de la mucopolipidose type II tant par l'histonomie que par l'étude ultrastructurale. En particulier les inclusions pléiomorphes des hépatocytes et les figures cytologiques complexes du système nerveux central sont les mêmes.

Les cultures de fibroblastes présentent aussi un aspect de cellules à inclusions non métachromatiques volumineuses et très réfringentes. Ce fait a conduit un temps à confondre les deux types I et II des mucopolipidoses.

Les données biochimiques quoique encore incomplète permettent de les distinguer puisque les dosages enzymatiques hépatiques ont mis en évidence des taux anormalement élevés de β galactosidase. Ceci fait proposer par Van HOOFF le type Gal + dans sa classification des mucopolysaccharidoses atypiques. Cette activité élevée de la β galactosidase est par ailleurs associée à des taux supérieurs à la normale de toutes les hydrolases explorées sauf la mannosidase, la N-acétyl β D galactosaminidase et la β D xylosidase. La signification de ces anomalies est inconnue tout autant que la nature exacte de la thésaurismose.

2 - LA MUCOLIPIDOSE TYPE III

Elle est essentiellement une maladie à expression squelettique. Débutant après la deuxième année par une limitation des mouvements articulaires alors qu'il existe un retard de taille et une scoliose. La dysmorphie est peu marquée. Il n'y a pas d'hépatosplénomégalie. Le retard mental est au second plan et l'évolution très prolongée.

Les anomalies radiographiques consistent en une hypoplasie étendue des corps vertébraux dorsaux et lombaires et une malformation de la charnière occipito-vertébrale à type d'hypoplasie de l'odontoïde.

Les hanches sont dysplasiques avec un faible développement de l'os coxal dans son ensemble et une épiphyse fémorale petite irrégulière avec col en valgus. L'aspect du bassin est très voisin de celui observé dans la maladie de MORQUIO.

Seule la constatation de cellules médullaires contenant des vacuoles lipidiques et des granulations mucopolysaccharidiques (SPRANGER) (146) autorisent à inclure cette affection dans le cadre des mucolipidoses. Les études biochimiques étant par ailleurs encore inexistantes.

CONCLUSIONS

Les cultures de fibroblastes, les dosages d'hydrolases hépatiques ont permis d'isoler dans le groupe hétérogène des syndromes dit "Pseudo-Hürler" une série d'entités distinctes parmi lesquelles la mucopolidose de type II, selon la terminologie actuellement admise.

Deux observations personnelles sont présentées concernant des enfants d'une même fratrie : un garçon chez lequel la plupart des éléments permettant la reconnaissance de l'affection ont été mis en évidence et une fille à propos de laquelle est décrit l'aspect néonatal en particulier les anomalies osseuses. Par ailleurs 19 observations actuellement connues permettent de mieux préciser l'entité pathologique isolée depuis les travaux de LEROY et DE MARS. D'autres cas très probables sont en cours d'étude et sa reconnaissance paraît de plus en plus fréquente.

L'individualisation de l'affection n'est pas douteuse au sein des mucopolidoses : formes frontières entre les mucopolysaccharidoses et les sphingolipidoses. Il s'agit d'une thésaurismose associant une dysmorphie hurlérienne, une dysostose multiple, une élimination normale de mucopolysaccharides urinaires et une surcharge viscérale mixte à mucopolysaccharides et glycolipides, tous signes communs à ce groupe nosologique. Le début néonatal, l'évolution rapidement fatale d'une part, des inclusions fibroblastiques particulières d'autre part, caractérisent le type II de cette affection héréditaire à transmission apparemment autosomique récessive.

L'interprétation des données recueillies à ce jour n'a permis qu'une classification certainement imparfaite de syndromes voisins, laissant ignorer encore le mécanisme exact des troubles biochimiques à l'origine de la maladie.

VU, et PERMIS D'IMPRIMER

GRENOBLE, le 22 juin 1972

signé : G. CABANEL

Le Président de Thèse,

signé : J. ROGET

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ALEU F.P., TERRY R.D., ZELLWEGER H.
Electron microscopy of two cerebral biopsies in gargoyism.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 1965, 24, 304-317
- 2 - ATERMAN K.
The structure of the liver sinusoids and the sinusoidal cells.
In The Liver. Vol I, Ch. Rouiller Ed Academic Press. New York
and London 1963, 61-136
- 3 - ATTAL C., BOISSE J.
Gangliosidoses et mucopolysaccharidoses.
Journées Parisiennes de Pédiatrie, Expansion Ed. 1969, 337-349
- 4 - ATTAL C., FARKAS-BARGETON E., EDGAR G.W.F., PHAM-HUU-TRUNG, GIRARD F.,
MOZZICONACCI P.
Idiotie amaurotique infantile familiale avec surcharge viscérale.
Sem. Hôp. Paris (Ann. Pédiat.) 1967, 43, 1725-1733
- 5 - AUSTIN J.H.
Mental retardation. Metachromatic leucodystrophy.
In C.C. Carter Medical Aspects of Mental Retardation. Springfield
(III) 1965, Thomas Ed. p 768
- 6 - AUSTIN J.H., ARMSTRONG D., SHEARER L.
Metachromatic form of diffuse cerebral sclerosis. V. The nature
and significance of low sulfatase activity : a controlled study
of brain, liver and kidney in four patients with metachromatic
leukodystrophy. (M.L.D.)
Arch. Neurol. (Chic) 1965, 13, 593
- 7 - BARTMAN J., BLANC W.A.
Fibroblast cultures in Hürler's and Hunter's syndromes : an ul-
trastructural study.
Arch. Path. 1970, 89, 279-286
- 8 - BARTON R.W., NEUFELD E.F.
A distinct biochemical deficit in the Maroteaux-Lamy syndrome.
(M.P.S. VI).
J. Pediat. 1972, 80, 114-116
- 9 - BAUDON J.J., FONTAINE J.L., TUBAS P., GADOT M.
Thrombopénie néonatale et mucopolipidose de type II.
Nouv. Presse Med. 1972, I, 1099

- 10 - BERARD M., TOGA M., BERNARD R., DUBOIS D., MARIANI R., HASSOUN T.
Pathological Feedings in one case of neuronal and mesenchymal storage disease. Its relationship to lipidosis and mucopolysaccharidosis.
Path. Europ. 1968, 3, 177-183
- 11 - BERARD-BADIER M., ADECHY-BENKOEL L., CHAMLIAN A., DUBOIS-GAMBARELLI D., CASANOVA P., MARIANI R.
Etude ultrastructurale du parenchyme hépatique dans les mucopolysaccharidoses.
Path. Biol. 1970, 18, 117-128
- 12 - BERNARD R., ORSINI A., GIRAUD F., BERARD-BADIER M., MARIANI R., VO-VAN I.
Ostéodystrophie complexe à type de maladie de Hürler.
Pédiatrie 1966, 21, 365-366
- 13 - BRAULT A., MARTIN G.
Un cas de mucolipidose de type II.
Arch. Franç. Pédiat. (à paraître)
- 14 - BRADY R.O., KANFER J.N., BRADLEY R.M., SHAPIRO D.
Demonstration of a deficiency of glucocerebroside-cleaving enzyme in Gaucher's disease.
J. Clin. Invest. 1966, 45, 1112
- 15 - BRADY R.O., GAL A.E., BRADLEY R.M., MARTENSSON E., WARSHOW A.L., LASTER L.
Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramide trihexosidase deficiency.
New Engl. J. Med. 1967, 276, 1163
- 16 - BRADY R.O., KANFER J.N., MOCK M.B., FREDRICKSON D.S.
The metabolism of sphingomyélin II. Evidence of an enzymatic deficiency in Nieman-Pick disease.
Proc. Nat. Acad. Sci. 1966, 55, 366
- 17 - BRADY R.O., JOMASON W.G., UHLENDORF B.W.
Cerebral lipidosis.
Amer. J. Med. 1971, 51, 425
- 18 - BRONFENMAJER S., SCHAFFNER F., POPPER H.
Fat-storings cells (lipocytes) in human liver.
Arch. Path. 1966, 82, 447-453
- 19 - CAFFEY J.
Gargoylism (Hunter-Hurler disease, dysostosis multiplex, lipochondro-dystrophy). Prenatal and neo-natal bone lesions and their early post natal evolution.
Amer. J. Roentgenol 1952, 67, 715-731

- 20 - CALLAHAN W.P., HACKETT R.L., LORINCZ A.E.
New observation by light microscopy on liver histology in the
Hürler's syndrome.
Arch. Path. 1967, 83, 507-512
- 21 - CANTZ M., CHRAMBACK A., NEUFELD E.F.
Characterization of the factor deficit in the Hunter syndrome by
polyacrylamide gel electrophoresis.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 1970, 39, 5
- 22 - CHAZALETTE J.P.
La gangliosidose à GM 1. A propos de 3 observations personnelles.
Thèse Médecine, Lyon, n° 134 1969
- 23 - CRAIG J.M., CLARKE J.T., BANKER B.Q.
A metabolic neurovisceral disorder with the accumulation of an un-
identified substance : a variant of Hürler's syndrome.
Amer. J. Disease Child. 1959, 98, 577
- 24 - CRAVIOTO H., O'BRIEN J., LOCKWOOD R.
Metachromatic leukodystrophy (sulfatide lipidosis) cultured in
vitro.
Science 1967, 156, 243
- 25 - CROCKER A.C.
The cerebral defect in Tay-Sachs disease and Niemann-Pick disease.
J. Neurochem. 1961, 7, 69
- 26 - DANES B.S., BEARN A.G.
Cellular metachromasie, a genetic marker for studying the mucopo-
lysaccharidosis.
Lancet 1967, I, 241-243
- 27 - DANES B.S., BEARN A.G.
Hürler's syndrome : a genetic study in cell culture.
J. Exp. Med. 1966, 123, 1-16
- 28 - DANES B.S., BEARN A.G.
Effect of retinol (vitamin A alcohol) on cellular metachromasia
in cultured human skin fibroblast.
J. Exp. Med. 1966, 124, 1181
- 29 - DANES B.S., BEARN A.G.
Metachromasia and skin fibroblasts cultures in juvenile familial
amaurotic idiocy.
Lancet 1968, 2, 855
- 30 - DANES B.S., BEARN A.G.
Gaucher's disease : genetic disease detected in skin fibroblast
culture.
Science 1968, 161, 1347

- 31 - DANES B.S., GROSSMAN H.
Bone dysplasias including Morquio's syndrome, Hurler's syndrome.
Arch. Pathol. 1969, 88, 350
- 32 - de MARS R., LEROY J.G.
The remarkable cells cultured from a human with Hurler's syndrome :
an approach to visual selection for in vitro genetic studies.
In Vitro 1967, 2, 107-118
- 33 - de MONTIS G., GARNIER P., THOMASSIN N., JOB J.C., ROSSIER A.
La mucopolipidose type II (maladie des cellules à inclusions).
Etude d'un cas et revue de la littérature.
Ann. Pediat. 1972, 19, 369-379
- 34 - DERRY D.M., FAWCETT J.S., ANDERMANN F., WOLFE L.S.
Late infantile systemic lipoidosis. Major monosialogangliosido-
sis. Delineation of two types.
Neurology 1968, 18, 340
- 35 - DIEZEL P.B.,
Lipidoses of the central nervous system.
In Modern Scientific Aspects of Neurology p. 130-131 (Ed. Camings
J.N.) London, Arnold 1960
- 36 - DI FERRANTE N., NICHOLS B.L., DONELLY P.V., NERI G., HRGOVCIC R.,
BERGLUND R.K.
Induced degradation of glycosaminoglycans in Hurler's and
Hunter's syndrome by plasma infusion.
Proc. Natn. Acad. Sci. U.S.A. 1971, 68, 303
- 37 - DUCKETT S., CHRISTIAN J.C., THOMSON J.N.
The ultrastructure of metachromatic bodies in cultured fibroblasts
in Hunter's syndrome.
Develop. Med. Child. Neurol. 1969, 11, 764-771
- 38 - DURAN P., BORRONE C., DELLA CELLA G.
Fucosidosis.
J. Pediat. 1969, 75, 665
- 39 - DURAND P., BORRONE C., DELLA CELLA G.
A new mucopolysaccharide-lipide storage disease.
Lancet 1966, 2, 1313
- 40 - DURAND P., BORRONE C.
Fucosidosis and mannosidosis, glycoprotein and glycosylceramide
storage disease.
Helv. Pediat. Acta. 1971, 26, 19-27
- 41 - DURAND P., PHILIPPART M., BORRONE C., DELLA CELLA G., BAGIANI O.
Una nuova malattia da accumulo di glicolipidi (ceramidi tetra-
esosidi).
Minerva Pediat. 1967, 19, 2187

- 42 - EECKELS R., BRACKE P., EMMERY L., PROESMANS W., TIMMERMANS J.,
Van HOOFF F., EGGERMONT E.
Connatal mucopolysaccharidosis.
Communication Société Belge de Pédiatrie Mai 1970 (à paraître)
- 43 - ESCOUROLLE R., BERGER B., POIRIER J.
Biopsie cérébrale d'un cas de mucopolysaccharidose H.S.
Presse Med. 1966, 74, 2869-2874
- 44 - FALON H.J., FREI E., DAVIDSON J.D., TRIER J.S., BURK D.
Leukocyte preparations from human blood. Evaluation of their
morphologic and metabolic state.
J. Lab. Clin. Med. 1962, 59, 779
- 45 - FRATANTONI J.C., HALL C.W., NEUFELD E.F.
Huerler and Hunter syndromes : I Mutual correction of the effect
in cultured fibroblasts.
Science 1968, 162, 570
- 46 - FRATANTONI J.C., HALL C.W., NEUFELD E.F.
The defect in Hurler's and Hunter's syndrome : faulty degrada-
tion of mucopolysaccharides.
Proc. Nat. Acad. Sci. 1968, 60, 699
- 47 - FREDRICKSON D.S.
Cerebroside lipidosis : Gaucher's disease.
In Stanbury J.B. Wyngaarden J.B. Fredrickson D.S. Ed. 2 New York :
Mc. Graw-Hill Book Company 1966, p 565
- 48 - GATT S., RAPPORT M.M.
Isolation of β galactosidase and β glucosidase from brain.
Biochim. Biophys. Acta 1966, 113, 567
- 49 - GIGONNET J.M.,
A propos d'une observation d'idiotie amaurotique infantile avec
atteinte viscerale.
Thèse Médecine n° 79, Strasbourg 1965
- 50 - GONATAS N.K., GONATAS J.
Ultrastructural and biochemical observations on a case of sys-
temic late infantile lipidosis and its relationship to Tay-
Sachs disease and gargoylism.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 1965, 24, 318-340
- 51 - GOUTIERES F., AICARDI J.
Un cas de mucolipidose atypique. Table ronde sur les dystrophies
osseuses.
IVe Congrès International de Génétique Humaine, Paris 1971
- 52 - GREGOIRE A., PERIER O., DUSTIN P.
Metachromatic leukodystrophy an electron microscopic study.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 1966, 25, 617

- 53 - HANAI J., LEROY J.G., O'BRIEN J.S.
Ultrastructure of cultured fibroblasts in I-Cell disease.
J. Amer. Dis. Child. 1971, 122, 34-38
- 54 - HERS H.G.
Glucosidase deficiency in generalized glycogen storage disease
(Pompe's disease)
Biochem. J. 1963, 86, 11-16
- 55 - HERS H.G.
Inborn lysosomal diseases.
Gastroenterology 1965, 48, 625
- 56 - HERS H.G., Van HOOFF F.
The genetic pathology of lysosomes.
In Progress in Liver Diseases. Vol. III H. Popper and F. Schaffner
Ed. William. Heinemann. London 185-205
- 57 - HERS H.G., Van HOOFF F.
Genetic abnormalities of lysosomes.
In Lysosomes in biology and pathology 1969, 2, 19-40
Edited by J.T. Dingle and Honor B. Fell
- 58 - HIRSCHHORN R., HIRSCHHORN K., WEISSMANN G.
Appearance of hydrolase rich granules in human lymphocytes induced
by phytohemagglutinin and antigens.
Blood 1967, 30, 84
- 59 - HIRSCHHORN K., NADLER H.L., WAITHE W.I., BROWN B.I., HIRSCHHORN R.
Pompe's disease. Detection of heterozygotes by lymphocytes
stimulation.
Science 1969, 166, 1632
- 60 - HIRT H.R., BUHLER E.M., ROHNER F., LUCHSINGER U.
Un nouveau type de mucopolysaccharidose ou de sphingolipidose.
XXIIe Congrès de l'Association des Pédiatres de langue française
1969, Expansion Editeur, 4, 312-313
- 61 - HO M.W., O'BRIEN J.S.
Hurler's syndrome deficiency of a specific β galactosidase iso-
enzyme.
Science 1969, 165, 611
- 62 - HOOFT C., VINTINCK R.F., DACREMONT D., KINT J.A.
GM 1 gangliosidosis type II.
Europ. Neurol. 1970, 4, 1
- 63 - HSIA D.Y.Y.
Use of white blood cells and cultured somatic cells in clinical
genetic disorders.
Clinical Genetics 1970, I, 5-14

- 64 - HSIA D.Y.Y., MONTELEONE J., FARQUHAR J.
The nature of disaccharidases in human leukocytes.
J. Lab. Clin. Med. 1969, 73, 111-120
- 65 - HUNTER C.
A rare disease in two brothers.
Proc. Roy. Soc. Med. 1917, 10, 104-116
- 66 - HURLER G.
Über einen typ multipler abartungen, vorwiegen am skelettsystem.
Z. Kinderheilk 1919, 24, 220-234
- 67 - IANNACCONE G., CAPOTORTI L.
Contribution au syndrome dit "Pseudo-Hurler". Observations de deux soeurs avec des altérations osseuses particulièrement sévères.
Ann. de Radiol. 1969, 12, 355-364 (Société européenne de radiologie pédiatrique : Hambourg, mai 1968)
- 68 - ITO T., SHIBASAKI S.
Electron microscopic study of the hepatic sinusoidal wall and the Fat-Storing Cells in the normal human liver.
Arch. Histol. Jap. 1968, 29, 137-192
- 69 - KINT J.A., DACREMONT G., VILLETINCK R.
Type II GM 1 gangliosidosis.
Lancet 1969, 2; 108
- 70 - KJELMAN B., GAMSTORP I., BRUN A., OCKERMAN P., PALMGREN B.
Mannosidosis : a clinical and histopathologic study.
J. Pediat. 1969, 75, 366
- 71 - KOZLOWSKI K., MAROTEAUX P., SILVERMAN F., KAUFMANN H., SPRANGER J.
Table ronde : classification des dysplasies osseuses.
Ann. de Radiologie 1969, 12, 965-1007
- 72 - KRESSE H., WIESMANN U., CANTZ M., HALL C.W., NEUFELD E.F.
Biochemical heterogeneity of the Sanfilippo syndrome : preliminary characterisation of two deficient factors.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 1971, 42, 892
- 73 - LAFON J., BERARD-BADIER M., CHAMLIAN A., MARIANI R., CASANOVA P., ADECHY-BENKOEL L.
Etude ultrastructurale des cellules périsinusoïdales du foie dans trois cas de mucopolysaccharidoses.
Path. Biol. 1972, 20, 15-21
- 74 - LAGUNOFF D., ROSS R., BENDITT E.
Histochemical and electron microscopic study in a case of Hurler's disease.
Amer. J. Path. 1962, 41, 273

- 75 - LANDING B.H., SILVERMAN F.N., CRAIG J.M., JOCOBY M.D., LAHEY M.E.,
CHADWICK D.I.
Familial neurovisceral lipidosis. An analysis of eight cases
of a syndrome previously reported as "Hurler-variant",
"Pseudo-Hurler disease" and "Tay-Sachs disease with visceral in-
volvement".
Amer. J. Dis. Child 1964, 108, 503-522
- 76 - LANGER L.O., KROENENBERG R.S., GORLIN R.J.
A case simulating Huerler syndrome of unusual longevity, without
abnormal mucopolysacchariduria. A proposed classification of
the various forms of the syndrome and similar diseases.
Amer. J. Med. 1966, 40, 448-457
- 77 - LEROY J.G.
Studies on the genetics of the Hurler syndrome and related disor-
ders.
Thesis University of Wisconsin, Madison, 1967
- 78 - LEROY J.G.
"I-Cell disease" : entity detected incell culture.
Bull. Eur. Soc. Human Genetics 1969, 3, 40
- 79 - LEROY J.G.
Fucosidosis.
Lancet 1968, 2, 408-409
- 80 - LEROY J.G., CROCKER A.C.
Clinical definition of the Hurler-Hunter phenotypes.
AM; J. Dis. Child. 1966, 112, 518
- 81 - LEROY J.G., CROCKER A.C.
In (Inborn disorders of sphingolipid metabolism)
Ed. Aronson S.M., Volk B.W., Oxford Pergamon Presse 1967, 435
- 82 - LEROY J.G., de MARS R.I.
Mutant enzymatic and cytological phenotypes in cultured human
fibroblasts.
Science 1967, 157, 804-806
- 83 - LEROY J.G., de MARS, R.I., OPITZ J.M.
I-Cell disease. The clinical delineation of birth defects.
Part IV
Skeletal dysplasias 1969, 5, 174-185
- 84 - LEROY J.G., HO M.W., O'BRIEN J.S.
I-Cell disease : progress and problem.
IVE Congrès International de Génétique, Excepta Medica, Interna-
tional Congress Series, 233, 111

- 85 - LEROY J.G., SPRANGER J.W.
I-Cell disease.
New Engl. J. Med. 1970, 283, 598-599
- 86 - LEROY J.G., SPRANGER J.W., FEINGOLD M.F., OPITZ J.M., COCKER A.C.
I-Cell disease. A clinical picture.
J. Pediat. 1971, 79, 360-365
- 87 - LOEB H., CREMER N., DENOLINREUBENS R.
Etude clinique des mucopolysaccharidoses.
XXIIe Congrès de l'Association des Pédiatres de langue française.
Expansion Ed., Strasbourg 1969, 3, 139-180
- 88 - LOEB H., JONNIAUX G., RESIBOIS A., CREMER N., DODION J., TONDEUR M.,
GREGOIRE P.E., RICHARD J., CIETERS P.
Biochemical and ultrastructural studies in Hurler's syndrome.
J. Pediat. 1968, 73, 860
- 89 - LOEB H., TONDEUR M., TOPPET M., CREMER N.
Clinical, biochemical and ultrastructural studies of an atypical
form of mucopolysaccharidosis.
Acta Paediat. Scand. 1969, 58, 220
- 90 - LOEB H., TONDEUR M., JONNIAUX G., MOCKEL-POHL S., VAMOS-HURWITZ E/
Biochemical and ultrastructural studies in a case of mucopolysac-
charidosis "F" (fucosidosis)
Helv. Paediat. Acta 1969, 24, 519
- 91 - LUCHSINGER U., BUHLER E.M., MEHES K., HIRT H.R.
I-Cell disease.
New Engl. J. Med. 1970, 282, 1374-1375
- 92 - MAC BRINN M., OKADA S., WOOLLACOTT M., PATEL V., HO M.W., TAPPEL A.L.,
O'BRIEN J.S.
Beta-galactosidase deficiency in the Hurler syndrome.
New Engl. J. Med. 1969, 281, 338
- 93 - MAC KUSICK V.A.
Heritable disorders of connective tissue.
St Louis Missouri 1966
- 94 - MAC KYSICK V.A., HOWELL R.R., HUSSELS I.E., NEUFELD E.F., STEVENSON R.E.
Allelism, non-allelism and genetic compounds among the mucopoly-
saccharidosis.
Lancet 1972, 1, 993-996
- 95 - MAC KUSIK V.A., KAPLAN D., VISE D., HANLEY W.B., SUDDARTH S.B.,
SEVICK M.E., MAUMANEE A.E.
The genetic mucopolysaccharidosis.
Medicine 1965, 44, 445-483

- 96 - MARCHAL C., GRIGNON G., HUMBEL R., VIDAILHET M., FALL M., GRIGNON M.,
PIERSON M., NEIMANN N.
Mucopolysaccharidoses sans mucopolysaccharidurie.
Ann. Pediat. 1968, 15, 605-611
- 97 - MAROTEAUX P.
Les mucolipidoses.
Journées Parisiennes de Pédiatrie 1971, 357-365
- 98 - MAROTEAUX P., HORS-CAYLA M.C., PONT J.
La mucolipidose de type II.
Presse Med. 1970, 78, 179-181
- 99 - MAROTEAUX P., LAMY M.,
Hurler's disease, Morquio's disease and related mucopolysacchari-
dosis.
J. Pediat 1965, 67, 312-323
- 100 - MAROTEAUX P., LAMY M.
La pseudo-polydystrophie de Hürler.
Presse Med. 1966, 74, 2889-2892
- 101 - MAROTEAUX P., LEVEQUE B., MARIE J., LAMY M.
Une nouvelle dysostose avec élimination urinaire de chondroïtine
sulfate B.
Presse Med. 1963, 71, 1849-1852
- 102 - MATALON R., CIFONELLI J.A., ZELLWEGER H., DORFMAN A.
Lipid abnormalities in a variant of the Hurler syndrome.
Proc. Nat. Acad. Sci. (Washington) 1968, 59, 1097-1102
- 103 - MATALON R., DORFMAN A.
Hurler's syndrome : biosynthesis of acid mucopolysaccharids in
tissue culture.
Proc. Nat. Acad. Sci. (Washington) 1966, 56, 1310-1316
- 104 - MATALON R., DORFMAN A.
Acid mucopolysaccharids in cultured human fibroblasts.
Lancet 1969, 2, 838-841
- 105 - MATALON R., DORFMAN A.
Lipomucopolysaccharidosis.
Lancet 1968, I, 1314
- 106 - MITTWOCH U.
Inclusions of mucopolysaccharide in the lymphocytes of patients
with gargoylism.
Nature 1961, 191, 1315
- 107 - MORQUIO L.
Sur une forme de dystrophie osseuse familiale.
Bull. Soc. Pediat. Paris 1929, 27, 145-152

- 108 - NADLER H.L.
Prénatal detection of genetic defects.
J. Pediat 1969, 74, 132
- 109 - NEUFELD E.F., CANTZ M.J.,
Corrective factors for inborn errors of mucopolysaccharide métabolism.
Ann. N. Y. Acad. Sci 1971, 179, 580
- 110 - NEUFELD E.F., FRATANTONI J.C.
Inborn errors of mucopolysaccharide métabolism.
Science 1970, 169, 141-146
- 111 -
Nomenclature internationale des maladies osseuses constitutionnelles.
Ann. Radiol. 1970, 13, 455-464
Arch. Franç.Pediat. 1971, 28, 553-557
J. Pediat. 1971, 78, 177-179
- 112 - NORMAN R.M., TINGEY A.H., NEWMAN C.G.H., WARD S.P.
Tay-Sachs disease with visceral involvement and its relationship to Niemann-Pick's disease.
J. Path. Bact. 1959, 78, 409-421
- 113 - NORMAN R.M., TINGEY A.H., NEWMAN C.G.H., WARD S.P.
Tay-Sachs disease with visceral involvement and its relation to gargoylism.
Arch. Dis. Childr. 1964, 39, 634-640
- 114 - O'BRIEN J.S.
Generalized gangliosidosis.
J. Pediat 1969, 75, 167-186
- 115 - O'BRIEN J.S.
Five gangliosidosis.
Lancet 1969, 2, 805
- 116 - O'BRIEN J.S., STERN M.B., LANDING B.H., O'BRIEN J.K., DONNELL G.N.
Generalized gangliosidosis. Another inborn error of ganglioside metabolism.
Amer. J. Dis. Child. 1965, 109, 338-346
- 117 - OCKERMAN P.A.
Acid hydrolases in skin and plasma in gargoylism. Deficiency of beta-galactosidase in skin.
Clin. Chim. Acta 1968, 20, I
- 118 - OCKERMAN P.A.
A generalized storage disorder resembling Hurler's syndrome.
Lancet 1967, 2, 239-241
- 119 - OCKERMAN P.A., HULTBERG B.
Fractionation of 4-methylumbelliferyl beta galactosidase activities in liver in gargoylism.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1968, 22, 199-202

- 120 - OKADA S., O'BRIEN J.S.
Generalized gangliosidosis : beta galactosidase deficiency.
Science 1968, 160, 1002
- 120 bis - PATEL V., WATANABE I., ZEMAN W.
Deficiency of L-fucosidase
Science 1972, 176, 426-428
- 121 - PFAUNDLER M. Von,
Demonstration über einen typus kindlicher dysostose.
Jb. Kinderheilk 1920, 92, 420-421
- 122 - PICARD J., GARDAIS A., ESQUIVIE C.
Analyse électrophorétique et enzymatique des glycoaminoglycones urinaires. Application à l'étude des mucopolysaccharidoses.
Pathol. Biol. 1971, 19, 285-292
- 123 - RABINOWITZ Y.
Separation of lymphocytes polymorphonuclear leukocytes and monocytes on glass columns, including tissue culture observations.
Blood 1964, 23, 811
- 124 - RAMPINI S., ISLER W., BAERLOCHER K., BISCHOFF A., ULRICH J., PLUSS H.J.
Die kombination von metachromatischer leukodystrophie und mucopolysaccharidose als selbständiges krankheitsbild (mucosulfatidose).
Helv. Paediat. Acta 1970, 25, 436 - 461
- 125 - RENNERT O.M.
Disk electrophoreses of acid mucopolysaccharides.
Nature 1967, 213, 1133
- 126 - ROBINSON D., PRICE R.G., DANCE N.
Separation and properties of beta-galactosidase, beta-glucosidase beta-glucuronidase and N-acetyl-beta-glucosaminidase from rat kidney.
Biochem.J. 1967, 102, 525-532
- 127 - ROUILLER Ch., PICTET R., NICOLESCU P., ORCI L.
Les cellules rzticulo-endothéliales du foie et l'espace de Disse.
Rev. Int. Hepat. 1967, 17, 827-854
- 128 - SACREZ R., JUIF J.G., GIGONNET J.M., GRUNER J.E.
La maladie de Landing ou idiotie amaurotique infantile précoce avec gangliosidase généralisée de type GM 1.
Pediatrie 1967, 22, 143-162
- 129 - SALAM M., IDRIS H.
Infantile amaurotic family idiocy and gargoylism in siblings.
Pediatrics 1964, 34, 658-663
- 130 - SANFILIPPE S.J., PODOSIN R., LANGER L.O.Jr., GOOD R.A.
Mental retardation associated with acid mucopolysacchariduria (heparitin sulfate type).
J. Pediat 1963, 63, 837-838

- 131 - SANFILIPPO S.J., YUNIS J., WOFTHEN H.G.
An unusual storage disease resembling the Hunter-Hurler syndrome.
Amer. J. Dis. Child. 1962, 104, 553
- 132 - SCHAFER I.A., SULLIVAN J.C., SVEJCAR F., KOFOED J., ROBERTSON W.V.B.
Study of the Hurler syndrome using cell culture : definition of
the biochemical phenotype and the effects of ascorbic acid on the
mutant cell.
J. Clin. Invest. 1968, 47, 321-328
- 133 - SCHEIE H.G., HAMBRICK G.W., BARNES L.A.
A newly recognised form fruste of Hurler's disease (gargoylism).
Amer. J. Ophtal. 1962, 53, 753-769
- 134 - SCHNACK H., STOCKINGER L., WEWALKA F.
Die bindegewebzellen des disscheschen raumes in der menschlichen le-
ber bei normal fällen und pathologischen zuständen.
Wien. Klin. Wschr. 1966, 78, 715-724
- 135 - SCOTT C.R., LAGUNOFF D., TRUMB B.F.
Familial neurovisceral lipidosis.
J. Pediat. 1967, 71, 357-366
- 136 - SERINGE P., PLAINFOSSE B., LAUTMANN F., LORILLOUX J., CALAMY G.,
BERRY J.P., WATCHI J.M.
Gangliosidose généralisée du type Norman-Landing à GM 1. Etude
à propos d'un cas diagnostiqué du vivant du malade.
Sem. Hôp. Paris (Ann. Pediat.) 1968, 44, 685-704
- 137 - SHY G.M., SILBERBERG D.H., APPEL S.H., MISHKIN M.M., GODFREY E.H.
A generalized disorder of nervous system, skeletal muscle and
heart resembling refsum's disease and Hurler's syndrome.
I. Clinical pathologic and biochemical characteristics.
Amer. J. Med 1967, 42, 163-168
- 138 - SINGER H.S., NANKERVIS G.A., SCHAFER I.A.
Leukocyte beta-galactosidase activity in the diagnosis of géné-
ralized GM 1 gangliosidosis.
Pediatrics 1972, 49, 352-361
- 139 - SINGER H.S., SCHAFER I.A.
White-cell beat-galactosidase activity letter to the editor.
New Engl. J. Med. 1970, 282, 571
- 140 - SINGER H.S., SCHAFER I.A.
Clinical and enzymatic variation in GM 1 gangliosidosis.
Pediat. Res. 1970, 4, 438
- 141 - SKOOG W.A., BECK W.S.
Studies on the fibrinogen, dextran and phytohemagglutinin methods
of isolating leukocytes.
Blood 1956, II, 436

- 142 - SLOAN H.R., UHLENDORF B.W., JACOBSON C.B., FREDRICKSON D.S.
Beta-galactosidase in tissue cultured derived from human skin
and bone-marrow : enzyme defect in GM 1, gangliosidoses.
Pediat. Res. 1969, 3, 532
- 143 - SPRANGER J.W.
Mucopolysaccharidosis vi (Maroteaux-Lamy disease)
Poediat Acta 1970, 25, 337-362
- 144 - SPRANGER J.W., SCHUSTER W.
Classifiable and non-classifiable mucopolysaccharidosis.
Ann. Radiol. 1969, 12, 365-375
- 145 - SPRANGER J.W., WIEDEMANN H.R.
Lipomucopolysaccharidosis. A second look.
Lancet 1969, 2, 270
- 146 - SPRANGER J.W., WIEDEMANN H.R.
The genetic mucolipidoses, diagnosis and différential diagnosis.
Humangenetic 1970, 9, 113-139
- 147 - SPRANGER J.W., WIEDEMANN H.R., TOLKSDORF M., GRAUCOB E., CAESAR R.
Lipomucopolysaccharidose. Eine neue speicherkrankheit.
Z. Kinderheilk 1968, 103, 285-306
- 148 - STANBURY J.B., WYNGAARDEN J.B., FREDRICKSON D.S.
The metabolic basis of inherited disease.
McGrow-Hill. New-York 1966
- 149 - SUZUKI K.
Cerebral GM 1 gangliosidosis. Chemical pathology of visceral
organs.
Science 1968, 159, 1471
- 150 - SUZUKI Y., CROCKER A.C., SUZUKI K.
GM 1 gangliosidosis correlation of clinical and biochemical data.
Arch. Neurol. 1971, 24, 58
- 151 - SUZUKI Y., JACOB J.C., SUZUKI K.
GM 2 gangliosidoses with total hexoaminidase deficiency.
Neurology, in press.
- 152 - SUZUKI K., SUZUKI Y., CHEN G.C.
Morphological, histochemical, biochemical studies on a case of
systemic late infantile lipidosis (generalized gangliosidosis)
J. Neuropath. Exp. Neurol. 1968, 27, 15
- 153 - SUZUKI K., SUZUKI Y., KAMOSHITA S.
Chemical pathology of GM 1 gangliosidosis (generalized gangliosido-
sis).
J. Neuropath. Exp. Neurol. 1969, 28, 25

- 154 - SUZUKI Y., SUZUKI K.
Krabbee's globoid cell leukodystrophy. Deficiency of galactocerebroside in serum leukocytes and fibroblasts.
Science 1971, 17, 73
- 155 - TANAKA Y., BRECHER G., FREDRICKSON D.S.
Cellules de la maladie de Niemann-Pick et quelques autres lipidoses.
Nouv. Rev. Franç. Hemat. 1965, 5, 425
- 156 - TELLER W.M.
Urinary excretion patterns of individual acid mucopolysaccharides.
Nature 1967, 213, 1132
- 157 - THIEFFRY S., LYON G., MAROTEAUX P.
Encéphalopathie métabolique associant une mucopolysaccharidose et une sulfatidose.
Arch. Franç. Pédiat. 1967, 24, 425
- 158 - THIEFFRY S., LYON G., MAROTEAUX P.
Leucodystrophie métachromatique (sulfatidose) et mucopolysaccharidose associées chez un même malade.
Rev. Neurol. 1966, 114, 193
- 159 - TONDEUR M., LOEB H.
Etude ultrastructurale du foie dans la maladie de Morquio.
Pédiat. Res. 1969, 3, 19
- 160 - TONDEUR M., VAMOS-HURWITZ E., CREMER N., LOEB H.
Mucopolysaccharidose in a three months old infant.
Acta Paediat. Scan. 1971, 60, 96-101
- 161 - TONDEUR M., VAMOS-HURWITZ E., LOEB H.
Contributions récentes de la microscopie électronique et de la culture de tissus dans l'étude de certaines maladies de stockage : mucopolysaccharidoses et lipidoses.
Acta Paediat. Belg 1970, 24, 355-384
- 162 - TONDEUR M., VAMOS-HURWITZ E., MOCKEL-POHLS S., DEBREUME J.P., CREMER N., LOEB H.
Clinical, biochemical and ultrastructural studies in a case of mucopolysaccharidosis presenting the "I-Cell" phenotype in tissue culture.
J. Pédiat. 1971, 79, 366-378
- 163 - TURPIN J.C.
La leucodystrophie métachromatique. Dyslipidoses à sulfatides.
Thèse Médecine, Paris 1966
- 164 - Van HOOF F.
Acid hydrolases in mucopolysaccharidoses
FEBS. Symposium 1969, 19, 339-346
- 165 - Van HOOF F., HERS H.G.
L'ultrastructure des cellules hépatiques dans la maladie de Hürler (gargoylisme)
C.R. Acad. Sci. (Paris) 1964, 259, 1280

- 166 - Van HOOF F., HERS H.G.
L'ultrastructure du foie dans certaines thésaurismoses.
Rev. Int. Hepat. 1967, 17, 815-824
- 167 - Van HOOF, HERS H.G.
The abnormalities of lysosomal enzymes in mucopolysaccharidosis.
Europe J. Biochem. 1968, 7, 34-44
- 168 - Van HOOF F., HERS H.G.
Mucopolysaccharidoses by absence of alpha-fucosidase.
Lancet 1968, I, 1198
- 169 - Van HOOF F., HERS H.G.
Mucopolysaccharidoses as lysosomal diseases in sphingolipids.
Sphingolipidoses and allied disorders.
Volk. B. W. and Aronson S. M. Ed. 1972, 19, 211
- 170 - VOLK B.W., WALLACE B.J.,
The liver in lipidosis. An electron microscopic and histochemical study.
Amer. J. Pathol. 1966, 49, 203
- 171 - VOLK B.W., WALLACE B.J., ARONSON S.M.
Some ultrastructural and histochemical ~~studies~~ aspects lipidosis.
Path. Europ. 1968, 3, 200-211
- 172 - VOLK B.W., WELLMANN K.F., WALLACE B.J.
Hepatic changes in various lipidoses : electron microscopic and histochemical studies.
In Progress in liver Diseases. Vol III (H) Popper and (F) Schaffner. Ed. William Heinemann, London, 1970, 206-221
- 173 - WALBAUM R., DEHAENE P., SCHARFMAN W., FARRIAUX J.P.
La mucolipidose de type II (I-cell disease) : Etude de trois observations.
Arch. Franç. Pédiat. (à paraître).
- 174 - WEINREB N.J., BRADY R.O., TAPPEL A.L.
The lysosomal localizations of sphingolipid hydrolases.
Biophys. Acta 1968, 159, 141
- 175 - WIESMANN U.N., LIGHTBODY J., VASSELA F., HERSCHKOWITZ N.N.
Multiple lysosomal enzyme deficiency due to enzyme leakage.
New Engl. J. Med. 1971, 284, 109-110
- 176 - WIESMANN U., NEUFELD E.F.
Sheie and Hurler syndromes : apparent identity of the biochemical defect.
Science 1970, 169, 72
- 177 - WOLFE L.S., CALLAHAN J., FAWCETT J.S., ANDERMANN F., SCRIVER C.R.
GM 1 gangliosidosis without chondrodystrophy or visceromegaly
Neurology 1970, 20, 23

T A B L E D E S M A T I E R E S

	Pages
INTRODUCTION	1
HISTORIQUE	3
CHAPITRE I - ETUDE DES OBSERVATIONS	5
- OBSERVATIONS PERSONNELLES : - OBSERVATION N° I	6
- OBSERVATION N° II	27
- OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE	31
CHAPITRE II - SEMEIOLOGIE DE LA MUCOLIPIDOSE TYPE II	46
- SIGNES CLINIQUES	47
- SIGNES OPHTALMOLOGIQUES	53
- SIGNES RADIOGRAPHIQUES	54
- SIGNES HEMATOLOGIQUES	57
- EVOLUTION DES MUCOPOLYSACCHARIDES URINAIRES	58
- ASPECT HISTOPATHOLOGIQUE	60
- APPROCHE BIOCHIMIQUE	66
- CONSIDERATIONS GENETIQUES	72
CHAPITRE III - LES MUCOLIPIDOSES	75
- RAPPORTS DES MUCOLIPIDOSES ET DES MUCOPOLYSACCHARIDOSES	75
. LA MALADIE DE HURLER	76
- LES MUCOLIPIDOSES IDENTIFIEES	84
. LA GANGLIOSIDOSE GENERALISEE A GM 1	84
. LA SULFATIDOSE JUVENILE TYPE AUSTIN	86
. LA FUCOSIDOSE	87
. LA MANNOSIDOSE	88
. LA LIPOGRANULOMATOSE DE FARBER	89
- LES MUCOLIPIDOSES NON IDENTIFIEES	89
. LA MUCOLIPIDOSE TYPE I	89
. LA MUCOLIPIDOSE TYPE II	90
CONCLUSION	
BIBLIOGRAPHIE	92

- S E R M E N T D ' H I P P O C R A T E -

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

-:-:-:-

